

№ 04 (46) 2010

# ПСИХИАТРИЯ

научно-практический журнал



*А. С. Шендерович*

## Редколлегия журнала «Психиатрия»

Главный редактор — Тиганов Александр Сергеевич, директор Научного центра психического здоровья РАМН, академик РАМН, профессор, заслуженный деятель науки РФ, Москва.

Заместитель главного редактора — Михайлова Наталия Михайловна, доктор медицинских наук, Москва.

Ответственный секретарь — Абрамова Лилия Ивановна, доктор медицинских наук, Москва.

## Члены редакционной коллегии:

Башина Вера Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, Москва;

Бухановский Александр Олимпиевич — доктор медицинских наук, профессор, Ростов-на-Дону;

Гаврилова Светлана Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, Москва;

Дембинскас Алгирдас — доктор медицинских наук, профессор, Вильнюс, Литва;

Ениколопов Сергей Николаевич — кандидат психологических наук, Москва;

Изнак Андрей Федорович — доктор биологических наук, профессор, Москва;

Карпов Александр Сергеевич — кандидат медицинских наук, Москва;

Клюшник Татьяна Павловна — доктор биологических наук, Москва;

Козлова Ирина Александровна — доктор медицинских наук, профессор, Москва;

Козырев Владимир Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, Москва;

Концевой Виктор Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, Москва;

Копейко Григорий Иванович — кандидат медицинских наук, Москва;

Мазаева Наталья Александровна — доктор медицинских наук, профессор, Москва;

Мачюлис Валентинас — кандидат медицинских наук, Вильнюс, Литва;

Морозова Маргарита Алексеевна — доктор медицинских наук, Москва;

Незнанов Николай Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;

Орловская Диана Дмитриевна — доктор медицинских наук, профессор, Москва;

Пантелеева Галина Петровна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, Москва;

Ротштейн Владимир Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, Москва;

Середенин Сергей Борисович — академик РАМН, профессор, доктор медицинских наук, Москва;

Смулевич Анатолий Болеславович — академик РАМН, профессор, заслуженный деятель науки РФ, Москва;

Солохина Татьяна Александровна — доктор медицинских наук, Москва;

Цуцуйковская Мэлла Яковлевна — доктор медицинских наук, профессор, Москва;

Шюркоте Алдона — кандидат медицинских наук, доцент, Вильнюс, Литва.

# СОДЕРЖАНИЕ



## Материалы научно-практической конференции "Биологическая психиатрия – клинической психиатрии", Москва 24–25 марта 2010 г.

<p><i>Нейрофизиологические маркеры когнитивных нарушений при приступообразной шизофрении_Лебедева И. С., Каледа В. Г., Бархатова А. Н., Абрамова Л. И., Голимбет В. Е., Петряйкин А. В., Семенова Н. А., Ахадов Т. А.</i></p>	7
<p><i>Клинико-томографические корреляции смешанных деменций альцгеймеровско-сосудистого генеза_Божко О. В., Михайлова Н. М., Савватеева Н. Ю.</i></p>	12
<p><i>Количественное ЭЭГ-исследование у детей с эндогенными психическими заболеваниями_Горбачевская Н. Л., Якупова Л. П., Сорокин А. Б., Григорьева Н. В., Черногорцева Н. В.</i></p>	22
<p><i>Результаты клинико-фармакологического исследования пептидного анксиолитика селанка_Телешова Е. С., Бочкарев В. К., Сюняков Т. С., Бугаева Т. П., Незнамов Г. Г.</i></p>	26
<p><i>Когнитивные расстройства в онтогенезе млекопитающих при нарушении пренатального развития_Журавин И. А., Васильев Д. С., Дубровская Н. М., Багрова Д. И., Кочкина Е. Г., Плесева С. А., Туманова Н. Л., Наливаева Н. Н.</i></p>	36
<p><i>С-реактивный белок и С-пептид как маркеры развития сенильной деменции_Расин С. М.</i></p>	44
<p><b>Тезисы научно-практической конференции</b></p>	49
<p><i>ЭЭГ-показатели как предикторы эффективности ноотропной терапии_Мельникова Т. С., Рогачева Т. А., Лапин И. А., Краснослободцева Л. А.</i></p>	49
<p><i>Функциональное состояние вегетативной регуляции при гинекологической патологии, коморбидной с тревожно-депрессивными расстройствами_Насырова Р. Ф., Куприянова И. Е., Сотникова Л. С., Новицкий В. В.</i></p>	49
<p><i>Имунофизиологические критерии прогноза течения аддитивных и аффективных расстройств_Невидимова Т. И., Бохан Н. А., Симуткин Г. Г., Найденова Н. Н., Батухтина Е. И., Коконова Д. Н., Хищенко М. Ю.</i></p>	50
<p><i>Клинико-иммунологические критерии прогноза затяжного течения посттравматических стрессовых расстройств_Никитина В. Б., Ветлугина Т. П., Епанчинцева Е. М., Семке В. Я.</i></p>	50
<p><i>Особенности тревожных проявлений у лиц с психоорганическим синдромом_Осадший Ю. Ю.</i></p>	51
<p><i>Дилепт — потенциальный нейролептик с положительным когнитивным действием, лишенным побочных эффектов_Островская Р. У., Гудашева Т. А., Воронина Т. А., Середенин С. Б.</i></p>	51
<p><i>Ассоциация аллельного полиморфизма генов BDNF, переносчика серотонина, рецептора серотонина типа 2A, дофаминового рецептора D2 с шизофренией детского и подросткового возраста_Пахомова С. А., Вильянов В. Б., Голимбет В. Е.</i></p>	52
<p><i>Исследование связи маркеров воспаления с аффективно-когнитивными изменениями у лиц с метаболическим синдромом и гипертонической болезнью I–II стадий_Пиотровская В. Р., Незнанов Н. Г., Зуева И. Б.</i></p>	52
<p><i>К вопросу определения показаний для нейрохирургического лечения у пациентов с психическими нарушениями_Поляков Ю. И., Холявин А. И., Точилев В. А., Спирин А. Л.</i></p>	53
<p><i>Коррекция окислительного стресса у больных с алкогольной зависимостью_Прокорьева В. Д., Ярыгина Е. Г., Патышева Е. В., Кисель Н. И.</i></p>	54
<p><i>Нейрофизиологические критерии течения эпилептического процесса_Рогачева Т. А., Мельникова Т. С.</i></p>	55
<p><i>К нейрокогнитивному функционированию после перенесенного острого манифестного приступа шизоаффективного психоза_Рожкова М. Ю., Стародубцев А. В.</i></p>	55
<p><i>Генетические характеристики лиц с расстройствами поведения зависимого характера_Рожнова Т. М., Асанов А. Ю.</i></p>	56
<p><i>Пептидная коррекция стрессогенных нарушений поведения_Самонина Г. Е., Копылова Г. Н., Умарова Б. А., Эдеева С. Е., Бакаева З. В.</i></p>	56

# СОДЕРЖАНИЕ

<i>_Патогенетические и психобиологические маркеры аутизма: исследование нейropsychологических и молекулярных механизмов нарушения психики_Саприна Е. А., Юров И. Ю., Юров Ю. Б., Воинова В. Ю., Горбачевская Н. Л., Ворсанова С. Г.</i>	57
<i>_Влияние сопутствующего алкоголизма на соотношение форм шизофрении_Сириков Я. В.</i>	57
<i>_Морфологические закономерности пренатального воздействия алкоголя на развивающийся мозг человека_Солонский А. В., Логвинов С. В.</i>	58
<i>_Первый опыт исследования предстимульной модификации акустической стартл-реакции в российской популяции больных шизофренией и у здоровых испытуемых_Сторожева З. И., Киренская А. В., Богданов К. А., Лазарев И. Е., Новотоцкий-Власов В. Ю.</i>	58
<i>_Прогноз качества жизни больных шизофренией в зависимости от терапии_Тараканова Е. А.</i>	59
<i>_Точки роста научного знания в области биологической психиатрии_Труцелёв С. А.</i>	59
<i>_Влияние пептидного препарата семакс на ключевые звенья нейрональной пластичности_Фирстова Ю. Ю., Долотов О. В., Кондрахин Е. А., Ковалев Г. И.</i>	60
<i>_Периферические бензодиазепиновые рецепторы тромбоцитов как маркеры при алкоголизме_Шушпанова Т. В., Семке В. Я., Бохан Н. А., Лебедева В. Ф.</i>	61
<i>_Анеуплоидия в мозге при психических и нейродегенеративных заболеваниях_Юров И. Ю., Ворсанова С. Г., Колотий А. Д., Демидова И. А., Куридная О. С., Берешева А. К., Кравец В. С., Монахов В. В., Тагирова М. К., Соловьев И. В., Лиер Т., Юров Ю. Б.</i>	61
<i>_Универсальная генетическая гипотеза нейродегенерации при болезни Альцгеймера_Юров Ю. Б., Ворсанова С. Г., Юров И. Ю.</i>	62
<i>_ЭЭГ-исследование синдрома нервной анорексии у подростков_Якупова Л. П., Балакирева Е. Е., Симакова И. Н.</i>	62
<i>_Сравнительный анализ ЭЭГ при детском процессуальном аутизме и при атипичном детском эндогенном психозе_Якупова Л. П., Симашкова Н. В.</i>	63

## Научные обзоры

<i>_Нейропептиды в регуляции тревоги_Кост Н.В., Мешавкин В.К., Зозуля А.А.</i>	64
--	----

## Памятные даты

<i>_Заболевания, соответствующие шизофрении, в «Душевных болезнях» (1834) П. А. Бутковского (к 175-летию выхода первого руководства и преподавания психиатрии в России)_Двирский А. Е.</i>	76
--	----

## Наше наследие

<i>_Тихон Александрович Гейер</i>	84
-----------------------------------	----

## Юбилеи

<i>_Николай Михайлович Жариков (к 90-летию со дня рождения)</i>	86
---	----

## По страницам зарубежных журналов

<i>_По страницам зарубежных журналов</i>	89
--	----



# contents



## Materials of science and practical conference "Biological Psychiatry – Clinical Psychiatry", Moscow 24-25 March 2010

<i>_Neurophysiological markers of cognitive anomalies in shift-like schizophrenia_</i> <i>Lebedeva I. S., Kaleda V. G., Barkhatova A. N., Abramova L. I., Golimbet V. E.,</i> <i>Petriakin A. V., Semenova N. A. 2, Akhadov T. A.</i>	7
<i>_Clinical-tomographic correlations of mixed dementias of Alzheimer-vascular genesis_</i> <i>Bozhko O. V., Mikhaylova N. M., Savateyeva N. Yu.</i>	12
<i>_Quantitative EEG study of endogenous psychiatric disorders in children_</i> <i>Gorbachevskaya N. L., Yakupova L. P., Sorokin A. B., Grigorieva N. V.,</i> <i>Chernogortseva N. V.</i>	22
<i>_The results of clinical and EEG study of anxiolytic effects</i> <i>of heptapeptide selanc_</i> <i>Teleshova E. S., Neznamov G. G., Sjunjakov T. S.,</i> <i>Bochkarev V. K., Bugaeva T. P.</i>	26
<i>_Когнитивные расстройства в онтогенезе млекопитающих</i> <i>при нарушении пренатального развития_</i> <i>Журавин И. А., Васильев Д. С.,</i> <i>Дубровская Н. М., Багрова Д. И., Кочкина Е. Г., Плеснева С. А.,</i> <i>Туманова Н. Л., Наливаева Н. Н.</i>	36
<i>_Senile dementia: C-reactive protein and C-peptide — markers for the disease</i> <i>development_</i> <i>Rasin S. M.</i>	44
<b><i>_Тезисы научно-практической конференции</i></b>	49
<i>_EEG indices as predictors of the efficacy of nootropic therapy_</i> <i>Mel'nikova T.S., Rogachyova T.A., Lapin I.A., Krasnoslobodtseva L.A.</i>	49
<i>_Functional state of vegetative regulation in gynecological pathology, comorbid</i> <i>with mixed anxiety-depressive disorders_</i> <i>Nasyrova R.F., Kupriyanova I.Ye., Sotnikova L.S.,</i> <i>Novitskiy V.V.</i>	49
<i>_Immunophysiological criteria for prognosis of the course of addictive</i> <i>and affective disorders_</i> <i>Nevidimova T.I., Bokhan N.A., Simutkin G.G., Naydyonova N.N.,</i> <i>Batukhtina Ye.I., Kokonova D.N., Khizhchenko M.Yu.</i>	50
<i>_Clinical-immunological criteria for prognosis of protracted course in posttraumatic</i> <i>stress disorders_</i> <i>Nikitina V.B., Vetlugina T.P., Yepanchintseva Ye.M., Semke V.Ya.</i>	50
<i>_Specificities of anxiety manifestations in individuals with psychoorganic syndrome_</i> <i>Osadshiy Yu.Yu.</i>	51
<i>_Dilept: A potential neuroleptic with positive cognitive effect, devoid of side effects_</i> <i>Ostrovskaya R.U., Gudasheva T.A., Voronina T.A., Seredenin S.B.</i>	51
<i>_Association of the allele polymorphism of BDNF gene, serotonin transporter gene,</i> <i>serotonin type 2A and dopamine D2 receptor genes with childhood and adolescent</i> <i>schizophrenia_</i> <i>Pakhomova S.A., Vil'yanov V.B., Golimbet V.Ye.</i>	52
<i>_Investigation of association between markers of inflammation and affective-cognitive</i> <i>changes in individuals with metabolic syndrome and stage I and II essential hypertension_</i> <i>Piotrovskaya V.R., Neznamov N.G., Zuyeva I.B.</i>	52
<i>_Determination of indications for neurosurgical treatment in patients with psychic</i> <i>abnormalities_</i> <i>Polyakov Yu.I., Kholyavin A.I., Tochilov V.A., Spirin A.L.</i>	53
<i>_Correction of oxidative stress in patients with alcohol dependence_</i> <i>Prokop'yeva V.D., Yarygina Ye.G., Patysheva Ye.V., Kisel' N.I.</i>	54
<i>_Neurophysiological criteria of the course of epileptic process_</i> <i>Rogachyova T.A., Mel'nikova T.S.</i>	55
<i>_Neurocognitive functioning after an acute manifest attack of schizoaffective psychosis_</i> <i>Rozhkova M.Yu., Starodubtsev A.V.</i>	55
<i>_Genetic characteristics of persons with behavior disorder of dependent type_</i> <i>Rozhnova T.M., Asanov A.Yu.</i>	56
<i>_Peptide correction of stress-induced impairments in behavior_</i> <i>Samonina G.Ye., Kopylova G.N., Umarova B.A., Edeyeva S.Ye., Bakayeva Z.V.</i>	56
<i>_Pathogenetic and psychobiological markers of autism: The study of neuropsychological</i> <i>and molecular mechanisms of psychic abnormality_</i> <i>Saprina Ye.A., Yurov I.Yu., Yurov Yu.B.,</i> <i>Voinova V.Yu., Gorbachevskaya N.L., Vorsanova S.G.</i>	57

# contents

<i>_The influence of concurrent alcoholism on the correlation of forms of schizophrenia_</i> Sirikov Ya.V.	57
<i>_Morphological regularities of prenatal effect of alcohol on the developing human brain_</i> Solonskiy A.V., Logvinov S.V.	58
<i>_The first experience of acoustic startle response prepulse modification measurement in russian patients with schizophrenia and healthy controls_</i> Storozheva Z.I., Kirenskaya A.V., Bogdanov K.A., Lazarev I.V., Novototsky-Vlasov V.Yu.	58
<i>_The prognosis of quality of life in patients with schizophrenia depending on therapy_</i> Tarakanova Ye.A.	59
<i>_Points of growth of scientific knowledge in the field of biological psychiatry_</i> Trushchelyov S.A.	59
<i>_The impact of peptide drug semaks on the key links of neuronal plasticity_</i> Firstova Yu.Yu., Dolotov O.V., Kondrakhin Ye.A., Kovalyov G.I.	60
<i>_Peripheral benzodiazepine receptors of thrombocytes as markers in alcoholism_</i> Shushpanova T.V., Semke V.Ya., Bohan N.A., Lebedeva V.F.	61
<i>_Aneuploidy in the human brain in mental and neurodegenerative diseases_</i> Yurov I.Yu., Vorsanova S.G., Kolotiy A.D., Demidova I.A., Kurinnaya O.S., Beresheva A.K., Kravets V.S., Monakhov V.V., Tagirova M.K., Solov'ov I.V., Liyer T., Yurov Yu.B.	61
<i>_Universal genetic hypothesis of neurodegeneration in Alzheimer's disease_</i> Yurov Yu.B., Vorsanova S.G., Yurov I.Yu.	62
<i>_EEG-study of the syndrome of anorexia nervosa in adolescents_</i> Yakupova L.P., Balakireva Ye.Ye., Simakova I.N.	62
<i>_Comparative EEG analysis in processual childhood autism and atypical childhood endogenous psychosis_</i> Yakupova L.P., Simashkova N.V.	63

## Scientific Reviews

<i>_Neuropeptides in Anxiety Regulation_</i> Kost N.V., Meshavkin V.K., Zozulya A.A.	64
--	----

## Memorable dates

<i>_Заболевания, соответствующие шизофрении, в «Душевных болезнях» (1834) П. А. Бутковского (к 175-летию выхода первого руководства и преподавания психиатрии в России)_</i> Двирский А. Е.	76
---	----

## Our heritage

<i>_Тихон Александрович Гейер</i>	84
-----------------------------------	----

## Anniversaries

<i>_Николай Михайлович Жариков (к 90-летию со дня рождения)</i>	86
---	----

## Foreign Press Digest

<i>_Foreign Press Digest</i>	89
------------------------------	----



Журнал основан в 2003 г.  
Выходит 6 раз в год.  
Все статьи рецензируются.  
Электронная версия:  
[www.psychiatry.ru/psychiatry/](http://www.psychiatry.ru/psychiatry/)

**Издатель**

О. Пелипас  
[pelipas@anakharsis.ru](mailto:pelipas@anakharsis.ru)

**Выпускающий редактор**

Н. Тищенко  
[editor\\_1@anakharsis.ru](mailto:editor_1@anakharsis.ru)

**Дизайнер**

Ю. Засорина

**Верстальщик**

И. Кайнова

**Корректор**

Л. Зелексон

**ООО «Анахарсис»**

лицензия ИД 32299 от 11.07.02  
оригинал-макет, дизайн,  
финансовое обеспечение,  
печать, распространение

**Адрес издательства:** 125130, Москва,  
Старопетровский проезд, 7а, стр. 25,  
подъезд 3, 3 этаж

**Телефон:** (495) 287 4175

**Факс:** (495) 287 4174

**Сайт:** [www.anakharsis.ru](http://www.anakharsis.ru)

**E-mail:** [anakharsis@anakharsis.ru](mailto:anakharsis@anakharsis.ru)

**Адрес редакции:**

115522, Москва, Каширское шоссе, 34

Подписано в печать 01.07.2010 г.  
Формат 70x108/16. Печать офсетная.  
Бумага офсетная. Тираж 2000 экз.

Журнал, включен в перечень научных и научно-технических изданий РФ, рекомендованных для публикации результатов диссертационных исследований.

**ПОДПИСКА НА 2010 г.**

Подписной индекс  
**в каталоге агентства Роспечать**  
47231

Подписной индекс  
**в объединенном каталоге**  
**Пресса России**  
42374

Также можно  
**сделать заявку**  
**по тел.:** (495) 287 4175  
**по e-mail:** [advdep@anakharsis.ru](mailto:advdep@anakharsis.ru)  
**по почте** в адрес издательства.

**Бланк подписки** через издательство  
вы можете найти на стр. 95 журнала.

УДК 612.821

## Нейрофизиологические маркеры когнитивных нарушений при приступообразной шизофрении

Лебедева И. С.<sup>1</sup>, Каледа В. Г.<sup>1</sup>, Бархатова А. Н.<sup>1</sup>, Абрамова Л. И.<sup>1</sup>, Голимбет В. Е.<sup>1</sup>, Петрайкин А. В.<sup>3</sup>, Семенова Н. А.<sup>2</sup>, Ахадов Т. А.<sup>3</sup>  
<sup>1</sup> Научный центр психического здоровья РАМН, Москва <sup>2</sup> Институт химической физики имени Н. Н. Семенова РАН, Москва <sup>3</sup> Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии, Москва

7

В сообщении приводятся результаты исследования нейрофизиологических показателей нарушений процессов обработки информации у больных приступообразной шизофренией. Рассматривается профиль параметров слуховых вызванных потенциалов (ВП) в парадигме избирательного внимания на разных этапах заболевания, анализируются взаимосвязи с показателями других нейробиологических аномалий. Сделан вывод о том, что параметры волн N100 и P300 являются максимально информативными в отношении патогенетических механизмов заболевания.

**Ключевые слова:** шизофрения; слуховые ВП; парадигма oddball; полиморфизм COMT; фМРТ.

The paper presents a short review of the findings of the research on the neurophysiological markers of information processing abnormalities in the shift-like schizophrenia. The profile of the parameters of auditory ERP in selective attention paradigm is considered upon the different illness stage. Also, their correlations with the other neurobiological anomalies in schizophrenia are analyzed. It is concluded, that the parameters of N100s and P300 are the most informative characteristics about the illness pathogenetic mechanisms.

**Keywords:** schizophrenia; auditory ERP; oddball paradigm; COMT polymorphism; fMRI.

В основу исследования, результаты которого приведены ниже, положена предпосылка о том, что одним из ключевых патопсихологических синдромов шизофрении является нарушение когнитивных процессов. Правомерно предположить, что характеристики, позволяющие объективно оценить состояние когнитивной сферы больных шизофренией, являются информативными при изучении механизмов этого заболевания. На основании существующих к настоящему времени данных литературы и наших собственных разработок в качестве таких характеристик

в представленном исследовании были выбраны нейрофизиологические маркеры процессов обработки слуховой информации. Основной методикой являлась так называемая парадигма oddball, модулирующая задачу избирательного внимания, когда испытуемому с различной частотой предъявляют два вида стимулов с инструкцией реагировать: нажимать кнопку только на один из них — так называемый целевой, или значимый (обозначен как S2), и пропустить другой — нецелевой, или незначимый (S1) (задача проиллюстрирована на рис. 1).

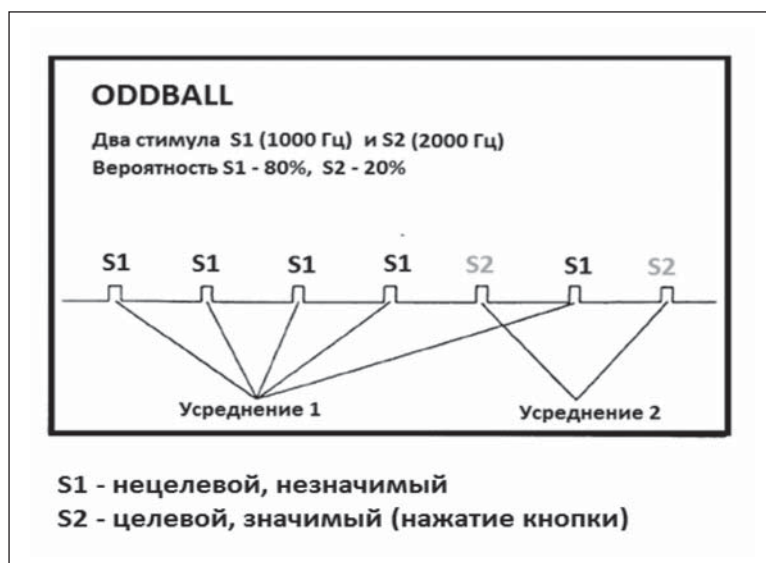


Рис. 1. Предъявление стимулов-звуков (S1, S2) в парадигме oddball и некоторые параметры предъявляемых звуков (подробное описание метода см. в [4])

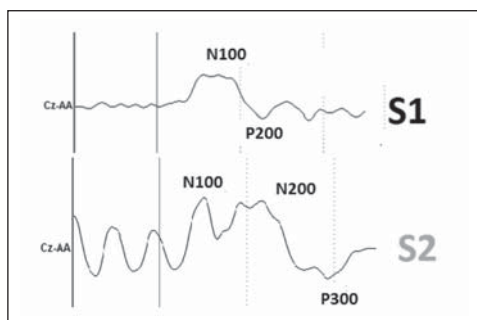


Рис. 2. Волны слуховых ВП на нецелевой (S1) и целевой (S2) стимулы и компоненты ВП (данные получены у одного из психически здоровых испытуемых)

Усреднение биоэлектрической активности отдельно для нецелевых и целевых стимулов приводит к регистрации двух соответствующих видов вызванных потенциалов (ВП). В первом из них выделяются волны N100, P200, во втором — волны N100, N200, P300 (рис. 2).

Эти компоненты-волны рассматриваются как результат сложной динамики в синхронизации и /или активности структур головного мозга, обеспечивающих выполнение поставленной задачи. В мировой литературе собран массив данных, связывающих каждую волну с определенными психофизиологическими процессами, сопровождающими этапы обработки информации. Если более ранние волны (N100) ассоциируются с неспецифической активацией внимания, «анализом» физических параметров звуков, сопоставлением поступающих стимулов, то, например, более поздние волны обычно интерпретируют как отражение активности нейронных популяций при выборе решения и классификации стимулов (N200) или при поддержании рабочей памяти [5].

Таким образом, используя количественные характеристики волн ВП (в первую очередь такие, как пиковая амплитуда и пиковый латентный период), можно оценить особенности протекания соответствующих процессов, а сопоставляя эти показатели у больных и здоровых людей, определить отклонения, свойственные тому или иному заболеванию.

Основой настоящего исследования на материале больных приступообразной шизофренией послужила доминирующая в современной биологической психиатрии концепция о мультифакторном характере патологических нейробиологических процессов, которые существуют длительно, начинаясь во время внутриутробного

развития и не прекращаясь после манифестации болезни и начала лечения.

Отсюда следуют критерии выделения искомым нейрофизиологических маркеров. Они должны:

- 1) определяться в той или иной форме на всех этапах развития заболевания;
- 2) быть связанными с другими нейробиологическими аномалиями, обнаруживаемыми при данном заболевании.

В настоящей публикации сведены результаты работ, проводившихся на разных выборках испытуемых.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объект исследования представляли больные шизофренией юношеского возраста (всего 54 человека в возрасте 18–25 лет), наблюдавшиеся во время первого психотического приступа и после него в состоянии ремиссии, а также пациенты с приступообразной шизофренией с длительностью заболевания от 3 до 9 лет (всего 29 человек). Также обследовали «непораженных» родственников (родителей) больных приступообразной шизофренией (всего 116 человек; возраст 45–60 лет). Группами сравнения служили подобранные по возрасту и полу выборки психически здоровых испытуемых (подробное описание выборок и результаты исследования опубликованы ранее [1; 2; 6; 7]).

Во всех случаях анализировали параметры слуховых ВП в парадигме oddball (целевой стимул 2000 Гц, громкость 60 дБ, вероятность предъявления 0,2; нецелевой — 1000 Гц, громкость 60 дБ, 0,8).

Косвенный анализ изменений нейрофизиологических показателей в период до манифестации психоза осуществлялся описанным выше методом регистрации ВП с выделением так называемых эндотипов в выборке непораженных родственников больных (точка 1 на схеме). Обследование больных юношеской приступообразной шизофренией во время первого психотического эпизода проводили дважды: в остром состоянии после поступления в клинику НЦПЗ РАМН (точка 2) и перед выпиской — на фоне выраженной редукции психопатологической симптоматики, на этапе становления ремиссии (точка 3). Также определяли нейрофизиологический профиль отклонений у больных приступообразной шизофренией с длительностью заболевания несколько лет (точка 4).



## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Некоторые из полученных результатов применения описанного выше нейрофизиологического метода относительно разных этапов развития болезни проиллюстрированы на рис. 3.

В целом было выявлено, что следующие электрофизиологические феномены (подчеркнуты на схеме) — редукция волны N100 ВП на нецелевой стимул и волны P300, а также замедление P300 — встречаются на всех этапах заболевания, хотя амплитуда P300 может значительно модулироваться клиническим состоянием больного, нормализуясь на этапе становления ремиссии. Вместе с тем у больных приступообразной шизофренией выражены и другие нейрофизиологические отклонения, в первую очередь касающиеся волны N100 на целевые стимулы.

Вторая часть исследования проводилась в виде совместной работы со специалистами других областей знания. Ниже приведены некоторые полученные результаты.

Так, у больных шизофренией (F20, МКБ-10) с приступообразной формой были изучены ассоциации между параметрами волн P300 и N100 и полиморфизмом гена катехол-О-метилтрансферазы (Val158Met полиморфизм COMT). Группа с генотипом ValVal включала 9 женщин, 10 мужчин, средний возраст составлял  $23,9 \pm 5,3$  года, группа с генотипом ValMet включала 16 женщин, 16 мужчин ( $27,4 \pm 8,2$  года), с генотипом

MetMet включала 13 женщин, 8 мужчин ( $26,6 \pm 6,5$  года). Достоверных межгрупповых различий по возрасту ( $F = 1,5, p = 0,23$ ) и полу ( $c2 = 1,15, p = 0,6$ ) выявлено не было (рис. 4).

Ассоциаций с амплитудой P300 и параметрами N100 выявлено не было. Были показаны меньшие ЛП волны P300 в отведениях Cz, C4, то есть большая скорость ментальных процессов относительно данного временного диапазона у носителей генотипа MetMet, что хорошо согласуется с гипотезой, предложенной G. Winterer, D. R. Weinberger [9] о том, что повышенный уровень дофамина в префронтальной коре (ассоциированный с аллелем Met) связан с усилением избирательной активации пирамидных нейронов и улучшением локального кортикального соотношения «сигнал — шум».

Следующий фрагмент работы [8] был посвящен изучению гемодинамического ответа (ГО) методом функциональной МРТ у больных приступообразной юношеской шизофренией (на этапе ремиссии после первого психотического эпизода) и психически здорового контроля (при этом использовалась парадигма oddball, аналогичная нейрофизиологическому варианту). Обследование проводили на 3Т-томографе *Phillips Achieva* (Голландия) с приставкой *Eloquence (in vivo — Phillips, Голландия)*. Анализировали гемодинамический ответ в дорсолатеральной префронтальной коре, передней части поясной извилины, супрамargинальной извилины, верхней височной

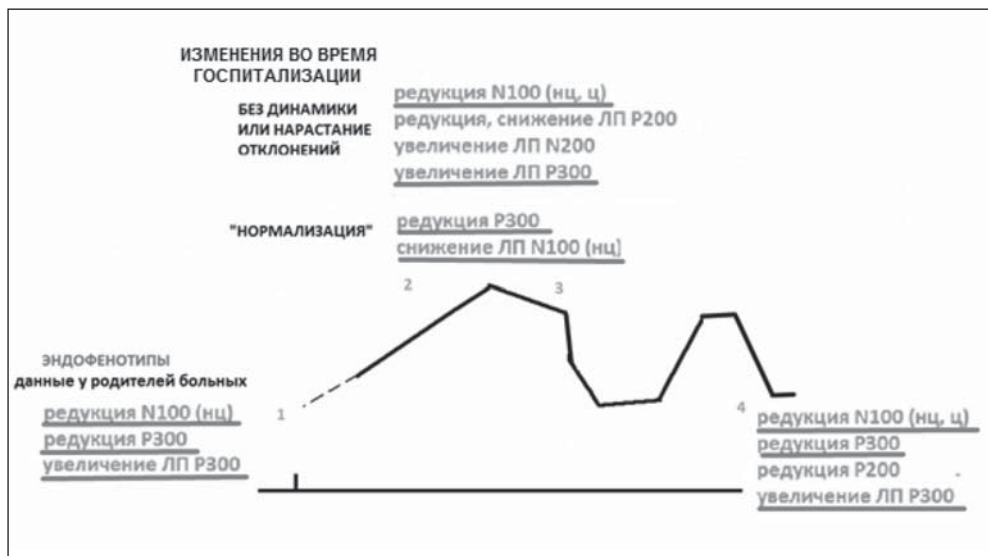


Рис. 3. Схематическое изображение течения приступообразной шизофрении относительно выраженности психопатологической симптоматики (черная ломаная линия) и обнаруженные изменения параметров слуховых ВП в парадигме oddball на разных этапах болезни (1–4)

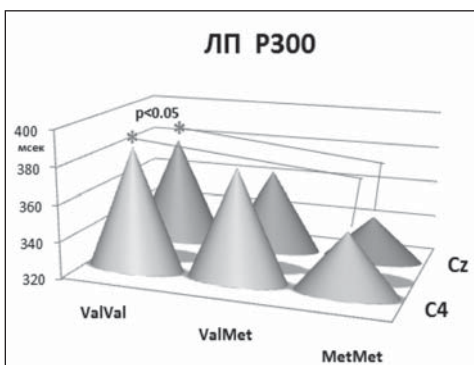


Рис. 4. Результаты сравнения групп с различными генотипами Val158Met полиморфизма гена COMT по ЛП Р300

извилине. Результаты межгруппового сравнения приведены в *таблице*.

Достоверные различия были выявлены только по ГО в надкраевой извилине, и этот показатель в правом полушарии достоверно ( $p < 0,05$ ) коррелировал с ЛП N100 (ц) в F3 (коэффициент корреляции Спирмена  $r = 0,8$ ), F4 (0,8), C3 (0,8), Cz (0,8), C4 (0,9) и амплитудой волны N100 (ц) в F8 (0,9), C4 (0,9), T4 (0,9).

Если учесть и данные, полученные ранее, о взаимосвязях между иммунологическими показателями и амплитудами и ЛП волн N100 (целевой и нецелевой стимул) и волны Р300 [3; 4], то, подытоживая, можно сказать, что нейрофизиологические маркеры, ассоциированные с приступообразной шизофренией, включают в себя в первую очередь характеристики волн N100 и Р300.

Полученные результаты позволяют сформулировать гипотезу [4] о том, что у носителей генов предрасположения к шизофрении уже наблюдается некий диапазон аномалий обработки слуховой информации в условиях избирательно-го внимания. Один из полюсов данного

континуума связан с процессами, проявляющимися в виде нарушений, связанных с обработкой физических параметров звуков, формированием следа памяти, циклом восстановления нервного субстрата (эти процессы отражаются в редукции волны N100 ВП на незначимые стимулы). Другой полюс определяют отклонения в процессах обработки слуховой информации, которые связаны с поддержанием рабочей памяти, оценкой значимости поступившей информации и произведенного действия, обеспечением проводимого действия (на нейрофизиологическом уровне эти процессы проявляются в изменении параметров волны Р300). В период манифестации психоза происходят качественные изменения в упомянутых выше процессах, нарастают и закрепляются отклонения и на других этапах обработки информации, в первую очередь связанных с процессами сопоставления поступающих стимулов (что находит свое отражение в аномалиях волны N100 ВП на целевой стимул).

В завершение следует подчеркнуть, что полученные данные свидетельствуют об информативности тестируемых показателей в клинике шизофрении. Динамика амплитудно-временных характеристик компонентов ВП может быть использована как дополнительный показатель «нормализации» или, напротив, ухудшения процессов обработки информации головным мозгом больного. Это дает основания включать метод регистрации ВП в парадигме oddball в стандартное клиническое нейрофизиологическое обследование как объективный подход для оценки когнитивных функций.

*Исследование было частично поддержано грантами РФФИ 09-04-12193-офи\_м, РГНФ 08-06-00084а.*

*Суммарное число пикселей с показателем  $T > 3,5$  в дорсолатеральной префронтальной коре, верхней височной извилине, надкраевой извилине в левом (лев. ПШ) и правом (прав. ПШ) полушариях у больных шизофренией и психически здоровых испытуемых (контроль)*

	Дорсолатеральная префронтальная кора, лев. ПШ	Дорсолатеральная префронтальная кора, прав. ПШ	Верхняя височная извилина, лев. ПШ	Верхняя височная извилина, прав. ПШ	Надкраевая извилина, лев. ПШ	Надкраевая извилина, прав. ПШ
Больные, $n = 6$	334,2 ± 237,5	522,7 ± 322,5	251,2 ± 126,5	382,7 ± 220,2	29,8 ± 16,6	38,3 ± 30,6
Контроль, $n = 7$	250,6 ± 198,6	388,1 ± 252,8	237,3 ± 151,2	234,0 ± 133,5	9,1 ± 9,7	15,0 ± 24,3
<i>U</i> Mann — Whitney	ns	ns	ns	ns	6 ( $p = 0,03$ )	6 ( $p = 0,03$ )

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Каледа В. Г., Лебедева И. С., Бархатова А. Н. и др.* Особенности структуры и топографии аномалий когнитивных процессов у больных с первым приступом юношеского эндогенного психоза // *Обзор психиатр. и мед. психол.* — 2008. — Т. 4. — С. 30–33.
2. *Каледа В. Г., Лебедева И. С., Бархатова А. Н. и др.* Динамика нейрокогнитивных аномалий у больных с первым приступом юношеского эндогенного психоза // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* — 2008. — Т. 108, № 11. — С. 21–27.
3. *Клюшник Т. П., Лебедева И. С., Щербакова И. В. и др.* Взаимосвязь иммунологического и нейрофизиологического маркеров активации шизофренического процесса // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* — 2005. — Т. 105, № 10 — С. 42–45.
4. *Лебедева И. С.* Нейрофизиологические механизмы обработки слуховой информации в условиях избирательного внимания в норме и их аномалии при шизофрении: Автореф. дис.... докт. биол. наук. — 2007. — С. 40.
5. *Лебедева И. С.* Нейрофизиологические маркеры нарушения когнитивных функций (по данным слуховых ВП в парадигме oddball) при шизофрении // *Психиатрия.* — 2009. — № 3. — С. 48–57.
6. *Лебедева И. С., Каледа В. Г., Бархатова А. Н.* Нейрофизиологические характеристики когнитивных функций у больных с первым приступом эндогенного психоза юношеского возраста // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* — 2007. — Т. 107, № 2. — С. 12–20.
7. *Лебедева И. С., Каледа В. Г., Абрамова Л. И. и др.* Нейрофизиологические аномалии в парадигме Р300 как возможные эндотипы шизофрении // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* — 2008. — Т. 108, № 1. — С. 61–70.
8. *Лебедева И. С., Каледа В. Г., Петряйкин А. В. и др.* Гемодинамические и биохимические характеристики префронтальной коры при юношеской приступообразной шизофрении (по данным фМРТ и протонной МР-спектроскопии) // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* — 2010. — Т. 110, № 7 (в печати).
9. *Winterer G., Weinberger D.R.* Genes, dopamine and cortical signal-to-noise ratio in schizophrenia // *Trends Neuroscience.* — 2004. — Vol. 27. — P. 683–690.

*Лебедева Ирина Сергеевна*  
ведущий научный сотрудник НЦПЗ РАМН, докт. биол. наук

E-mail: lebedeva-i@yandex.ru

*Каледа Василий Глебович*

ведущий научный сотрудник НЦПЗ РАМН, канд. мед. наук

*Бархатова Александра Николаевна*

старший научный сотрудник НЦПЗ РАМН, канд. мед. наук

*Абрамова Лилия Ивановна,*

ведущий научный сотрудник НЦПЗ РАМН, докт. мед. наук

*Голимбет Вера Евгеньевна*

зав. лабораторией НЦПЗ РАМН, докт. биол. наук

*Петряйкин Алексей Владимирович*

ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии, канд. мед. наук

*Семенова Наталья Александровна*

гл. научный сотрудник, Институт химической физики им. Н. Н. Семенова РАН, докт. биол. наук

*Ахадов Толиб Абделлаевич*

профессор, зав. отделением, Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии, докт. мед. наук

УДК 616.893; 615.214.2

## Клинико-томографические корреляции смешанных деменций альцгеймеровско-сосудистого генеза

Божко О. В., Михайлова Н. М., Савватеева Н. Ю.  
 Научный центр психического здоровья РАМН, Москва



12

*Цель исследования* — изучение клинико-психопатологических особенностей и данных нейровизуализации (МРТ головного мозга) при деменции альцгеймеровского типа, сочетанной с церебрально-сосудистым поражением головного мозга.

*Материал и методы.* В исследование были включены все пациенты, впервые госпитализированные в психогериатрическое отделение в 2004–2009 гг. с диагнозом деменции позднего возраста. Проведено сравнение результатов клинического обследования и данных МРТ головного мозга 94 пациентов с диагнозом смешанной альцгеймеровско-сосудистой деменции и 114 больных с диагнозом болезни Альцгеймера без признаков церебрально-сосудистого поражения.

*Результаты.* Для смешанной деменции более характерны начало заболевания преимущественно в старческом возрасте, высокий риск развития острых психотических состояний с делириозной картиной, высокая частота депрессий, а также острых нарушений мозгового кровообращения. По данным МРТ у этих пациентов в большинстве случаев выявлялись очаговые изменения в белом веществе больших полушарий и подкорковых ядрах, перивентрикулярный лейкоареоз. Поздний возраст начала деменции и частота острых психозов коррелировали с поражением подкорковых ядер и выраженностью лейкоареоза.

*Вывод.* Данные нейровизуализации являются необходимыми для диагностического отграничения смешанной деменции от «чистой» альцгеймеровской деменции, имеют значение для определения прогноза течения заболевания и обоснования показаний к комплексному терапевтическому вмешательству.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера; смешанная деменция; клинические проявления; нейровизуализация.

*The aim of the study* was to investigate clinical-pathological specificities and data of neurovisualization (brain MRI) in dementia of the Alzheimer's type, combined with cerebrovascular brain lesion.

*Material and methods.* All the patients diagnosed with late-life dementia, who had been first hospitalized in psychogeriatric department in 2004–2009, were included in the study.

The results of clinical examination and brain MRI data of 94 subjects diagnosed with mixed Alzheimer-vascular dementia were compared with those of 114 patients diagnosed with Alzheimer's disease with no signs of cerebrovascular lesion.

*Results.* The late-life onset of the disease, a high risk for the development of acute psychotic states with delirium, a high rate of depressive disorders and acute CVA are more characteristic of mixed dementia. According to MRI data focal changes in white substance of large hemispheres and subcortical nuclei and periventricular leukoaraiosis were revealed in the majority of these patients. Late age of the dementia onset and frequency of acute psychoses correlated with lesion of subcortical nuclei and pronounced leukoaraiosis.

*Conclusions.* The data of neurovisualization technique are necessary for diagnostic delimitation of mixed dementia from «pure» Alzheimer dementia and are important for determination of prognosis and course of the disease and substantiation of indications for complex therapeutic intervention.

**Keywords:** Alzheimer's disease; mixed dementia; clinical manifestations; neurovisualization.

Высокая распространенность деменций позднего возраста, в том числе сочетанных с наличием признаков первично-дегенеративной деменции альцгеймеровского типа и церебрально-сосудистого поражения, определена результатами популяционных исследований [3; 4; 16; 19; 21]. Внедрение методов нейровизуализации в диагностику деменций позднего возраста существенно изменило представление о частоте этих форм патологии [6; 22]. В настоящее время многими исследователями признается, что смешанные альцгеймеровско-сосудистые деменции являются едва ли не самыми

распространенными среди деменций позднего возраста [5; 14; 20]. Накопление этих пациентов в контингенте психогериатрических отделений стационарных и амбулаторных служб подтверждается повседневным клиническим опытом [2; 7].

Несмотря на то что смешанные или сочетанные деменции, при которых нейродегенеративное поражение головного мозга сочетается с церебральным атеросклерозом, выделены в отдельную диагностическую рубрику МКБ-10 (F00.2), совершенно очевидно, что этот вариант деменций представляет собой сборную и недостаточно изученную группу [17; 18]. Развитие учения о болезни

Альцгеймера наряду с разработкой ранней диагностики и терапевтических методик включает в себя достижения нейронаук в представлениях о патогенетических механизмах и, в частности, о вкладе сосудистого фактора, нарушений макро- и микроциркуляции мозга в развитие заболевания [20; 23].

С развитием метода МРТ дифференциальная диагностика деменций альцгеймеровского типа получила новый импульс, были разработаны дополнительные критерии оценки сосудистого фактора в развитии деменции [1; 15]. Изменения в подкорковых структурах встречаются при болезни Альцгеймера (БА) в 30–80% случаев [13]. Эти изменения, визуализирующиеся на T2-взвешенных изображениях (T2ВИ), имеют вид единичных или множественных изолированных очагов, перивентрикулярных полосок либо диффузных зон повышенного МР-сигнала, лакунарных кист. Могут быть выявлены корковые инсульты, не прозвучавшие клинически.

Несмотря на интенсивное изучение феномена подкорковых изменений в течение последних 20 лет, патогенез и клиническая значимость этих изменений неясны. Частота очагового поражения вещества мозга коррелирует с возрастом как у больных деменцией, так и психически здоровых лиц, на что указывали многие исследователи [6; 8–11]. У пациентов с болезнью Альцгеймера поражение белого вещества выявляется чаще, чем у здоровых пожилых людей [12; 15]. Проведено большое количество исследований по определению связи между данными МРТ, с одной стороны, и неврологическими и психическими нарушениями — с другой, однако клиническая значимость изменений в белом веществе окончательно не выяснена. На результаты исследований влияют различия в критериях отбора больных, гетерогенность болезни Альцгеймера, а также неоднородность изменений в белом веществе и клиническая неоднозначность поражения различных участков мозга.

В отделе по изучению болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств НЦПЗ РАМН (руководитель проф. И. Гаврилова) проведено сравнительное исследование деменций альцгеймеровско-сосудистого генеза в сопоставлении с деменцией альцгеймеровского типа, не осложненной церебральным атеросклерозом, и с сосудистой деменцией. В работе использован мультидисциплинарный подход с применением различных методов обследования пациентов: клинико-психопатологического,

психометрического, нейропсихологического, нейровизуализационного (МРТ головного мозга), АроЕ-генотипирования. Настоящее сообщение является фрагментом этого исследования.

#### **Критерии включения пациентов в исследование:**

- диагноз деменции позднего возраста по МКБ-10 (F00.0 и F. 00.1 — деменция при болезни Альцгеймера, F00.2 — смешанная альцгеймеровско-сосудистая деменция, F01 — сосудистая деменция);
- мягкая или умеренная степень выраженности деменции;
- первичное поступление в психогериатрическое отделение в период с 2004 по 2009 г.

#### **Критерии исключения:**

- деменция вследствие болезни Паркинсона, болезни Пика, опухоли мозга, черепно-мозговой травмы, хронического алкоголизма;
- тяжелая степень выраженности деменции.

Диагностика деменции осуществлялась в соответствии с критериями вероятной или возможной болезни Альцгеймера, установленными рабочей группой NINCDS/ADRDA (Национального института неврологических коммуникативных расстройств и инсульта/Ассоциацией болезни Альцгеймера и относящихся к ней нарушений), диагностическими критериями цереброваскулярной деменции, установленными рабочей группой NINDS-AIREN (Национального института неврологических расстройств и инсульта совместно с Международной ассоциацией научных исследований и обучения в области неврологии). Диагноз смешанной деменции отвечал критериям возможной болезни Альцгеймера (NINCDS/ADRDA), сочетанной с цереброваскулярным заболеванием по анамнестическим, клиническим и нейровизуализационным критериям (NINDS-AIREN).

В общий клинический материал вошло 283 больных (81 мужчина и 202 женщины) в возрасте 48–93 лет (средний возраст 73 года). Среди впервые госпитализированных пациентов деменция при болезни Альцгеймера диагностирована в 40,3%, смешанная альцгеймеровско-сосудистая деменция — в 33,2%, сосудистая деменция — в 26,5% наблюдений.

Настоящее сообщение содержит результаты сравнительного анализа двух групп обследованных больных — с диагнозом смешанной альцгеймеровско-сосудистой

деменции и деменции при болезни Альцгеймера, не осложненной церебрально-сосудистым поражением. Статистическая обработка данных произведена с использованием *Statistica 6,0*.

В задачи исследования входило изучение клинико-психопатологических особенностей и данных нейровизуализации (МРТ головного мозга) при деменции альцгеймеровского типа, сочетанной с церебрально-сосудистым поражением головного мозга, в сопоставлении с деменцией при болезни Альцгеймера без признаков сосудистого поражения головного мозга.

### КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА

Основную группу составили 94 пациента в возрасте 56–93 лет с деменцией смешанного альцгеймеровско-сосудистого генеза. В группе сравнения оказалось 114 больных в возрасте 48–93 лет с деменцией альцгеймеровского типа (табл. 1). В обеих группах женщины составляли большинство. Соотношение по полу (м/ж) было равным 1:3,9 в основной группе и 1:2,8 — в группе сравнения. Хотя преобладание женщин было более существенным при смешанной деменции в сравнении с «чистой» альцгеймеровской деменцией, но различия не достигали статистической значимости.

Показатель среднего возраста к моменту обследования в группе больных

с диагнозом смешанной деменции достоверно выше, чем у пациентов с альцгеймеровской деменцией, не осложненной церебральным атеросклерозом. Сравнимые группы больных не отличались по уровню образования. В обеих группах численно преобладали пациенты с высшим и средним специальным образованием. В группе больных смешанной деменцией было достоверно больше лиц, уже имеющих группу инвалидности к моменту первого поступления в психогериатрическое отделение, в то время как почти у половины больных (44,7%) с альцгеймеровской деменцией инвалидности не было, а 7,9% из них были работающими к моменту первичной госпитализации. Большая доля инвалидизированных больных в группе смешанной деменции объясняется множественностью соматической патологии, прежде всего сердечно-сосудистой, послужившей в свое время у этих пациентов основанием для получения группы инвалидности.

Сравнимые группы больных — с альцгеймеровско-сосудистой деменцией и «чистой» альцгеймеровской деменцией — оказались сопоставимы по давности заболевания к моменту обследования, что позволяет с большей уверенностью судить о значимости других характеристик заболевания для дифференциации этих форм деменции. Длительность предшествующего первой госпитализации этапа заболевания варьировалась в значительных пределах,

Таблица 1  
Общая характеристика материала

	Смешанная деменция, абс. (%)	Альцгеймеровская деменция, абс. (%)
Число больных	94	114
Из них:		
мужчин	19 (20,2)	30 (26,3)
женщин	75 (79,8)	84 (73,7)
Средний возраст на момент обследования, лет	76 ± 5,4*	71 ± 7,5
Средняя давность заболевания, лет	4,2 ± 1,7	3,9 ± 1,5
Средний возраст начала болезни, лет	71,7 ± 5,5* (52–90)	67,0 ± 7,6 (44–90)
Раннее начало болезни (до 65 лет)	9 (9,6)	40 (35,1)
Позднее начало (после 65 лет)	85 (90,4*)	74 (64,9)
Стадия болезни:		
этап мягкой деменции	52 (55,3)	44 (38,6)
этап умеренной деменции	42 (44,7)	70 (61,4)
Общее среднее значение MMSE	20,5 ± 3,1*	19,2 ± 3,7
Общее среднее значение CDT	6,5 ± 1,1*	5,8 ± 1,3

Примечание: \* —  $p < 0,05$  — достоверность различий между смешанной и альцгеймеровской деменцией.

но средняя его продолжительность достоверно не отличалась, составляя 4,2 года в группе смешанной деменции и 3,9 года — в группе альцгеймеровской деменции.

В обеих сравниваемых группах болезнь начиналась чаще после 65 лет. Однако в случаях смешанной альцгеймеровско-сосудистой деменции позднее начало заболевания относилось к подавляющему большинству наблюдений (90,4%), а при болезни Альцгеймера, не осложненной церебрально-сосудистым заболеванием, позднее начало деменции наблюдалось реже (64,9%). Как следует из *табл. 1*, средний возраст начала заболевания в случаях смешанной альцгеймеровско-сосудистой деменции был достоверно выше, чем при «чистой» альцгеймеровской деменции. Соотношение случаев с ранним и поздним началом смешанной деменции (1:9,4) достоверно отличалось от соответствующего показателя при «чистой» альцгеймеровской деменции (1:1,9). Таким образом, существенной характеристикой смешанной альцгеймеровско-сосудистой деменции оказалось почти исключительно позднее, то есть после 65 лет, начало заболевания.

В соответствии с критериями включения в исследование у пациентов сравниваемых групп отмечались проявления мягкой или умеренно выраженной деменции. По степени выраженности деменции к моменту обследования в основной группе смешанной деменции отмечено близкое распределение мягкой и умеренной деменции (соответственно 55,3 и 44,7%), в то время как при болезни Альцгеймера чаще наблюдалась умеренно выраженная деменция (61,4%). В группе смешанной альцгеймеровско-сосудистой деменции соотношение случаев мягкой и умеренной деменции было почти равным (1,2:1), в то время как при «чистой» альцгеймеровской деменции это соотношение было обратным (1:1,6), то есть в этой группе более чем в полтора раза более частыми были случаи умеренно выраженной деменции. Показатель соотношения числа больных с мягкой и умеренной деменцией при смешанной альцгеймеровско-сосудистой деменции обнаруживает достоверные отличия от соответствующего показателя в группе сравнения. Если принять во внимание, что средняя давность заболевания в сравниваемых группах достоверно не отличалась, то можно полагать, что темп прогрессирования когнитивного снижения в изученных случаях смешанной

альцгеймеровско-сосудистой деменции ниже, чем при «чистой» альцгеймеровской деменции. В пользу этого свидетельствует тот факт, что за тот же период больше половины пациентов с диагнозом смешанной деменции остаются на стадии мягкой деменции, а около двух третей больных с «чистой» альцгеймеровской деменцией достигают стадии умеренно выраженной деменции. Однако следует при этом иметь в виду значительное преобладание случаев с поздним началом смешанной деменции, что также может определять более медленный темп прогрессирования заболевания в сравнении с «чистой» альцгеймеровской деменцией, где относительно много случаев с ранним началом болезни, для которых характерно неуклонное и достаточно быстрое нарастание деменции.

Формализованная оценка степени тяжести деменции производилась с использованием мини-теста психического состояния (MMSE) и теста рисования часов (CDT). Среднегрупповой показатель мини-теста (MMSE) составлял 20,5 для смешанной деменции и 19,2 — при болезни Альцгеймера. Его значение оказалось достоверно выше при смешанной альцгеймеровско-сосудистой деменции, чем в случаях альцгеймеровской деменции, не осложненной церебрально-сосудистым заболеванием. Среднегрупповое значение теста рисования часов оказалось достоверно больше у больных деменцией смешанного типа ( $6,5 \pm 1,1$ ), чем у больных деменцией альцгеймеровского типа ( $5,8 \pm 1,3$ ). В этих усредненных значениях нашли свое отражение различия в частоте мягкой и умеренной деменции в сравниваемых группах больных. Более низкие значения мини-теста и теста рисования часов у больных с «чистой» альцгеймеровской деменцией соответствовали преобладанию случаев умеренно выраженной деменции в этой группе.

Некогнитивные психопатологические расстройства выявлялись почти одинаково часто в сравниваемых группах больных (соответственно 68,0 и 71,1%), однако существенно различались по структуре и частоте проявлений (*табл. 2*).

Поведенческие симптомы деменции были наиболее характерны для деменции альцгеймеровского типа, встречались достоверно чаще в этих случаях, чем при смешанной деменции. Аффективные (почти исключительно депрессивные) расстройства были более частыми при смешанной деменции (68,0%), чем при болезни Альцгеймера (44,7%), и различия в их частоте достигали

Таблица 2

Частота некогнитивных психопатологических расстройств у больных с разными видами деменции

	Смешанная деменция (n = 94), абс. (%)	Альцгеймеровская деменция (n = 114), абс. (%)
Поведенческие	47 (50,0)	81 (71,1%*)
Аффективные	58 (61,7) *	51 (44,7)
Бредовые	56 (59,6)	53 (46,5)
Острые психозы со спутанностью	33 (35,1) *	29 (25,4)

Примечание: \* —  $p < 0,05$  — достоверность различий между смешанной и альцгеймеровской деменцией.

статистической значимости. Бредовые нарушения наблюдались с большей частотой при деменции смешанного типа (59,6%) в сравнении болезнью Альцгеймера (46,5%), но эти различия не были достоверными.

Острые психотические состояния со спутанностью достоверно чаще наблюдались при смешанной деменции, чем при альцгеймеровской деменции, не осложненной церебрально-сосудистым заболеванием (соответственно 35,1 и 25,4%). Отличительной особенностью этих состояний являлся делириозноподобный характер психотических расстройств с частотой иллюзорно-галлюцинаторных обманов восприятия. Эти обманы восприятия имели место как в картине развернутого психоза, так и в его рудиментарных или abortивных проявлениях. Для альцгеймеровской деменции были более характерны транзиторные состояния амнестической спутанности.

Психопатологические некогнитивные расстройства по частоте и особенностям проявлений острых психозов и аффективных нарушений достоверно чаще наблюдались при смешанной деменции, чем при «чистой» альцгеймеровской деменции, и представляли одну из основных проблем при дифференциальной диагностике деменций. Частота острых делириозноподобных психозов наиболее вероятно

отражает участие церебрально-сосудистого поражения в развитии смешанной деменции. В то же время характер и сходная частота бредовых нарушений определяли близость смешанной деменции к «чистой» альцгеймеровской деменции, так же как достаточно большая частота поведенческих расстройств.

В обосновании диагноза смешанной альцгеймеровско-сосудистой деменции существенное значение имели данные соматического и неврологического анамнеза, свидетельствовавшие о наличии церебрально-сосудистого заболевания.

Сравнительный анализ частоты ишемических атак мозга в анамнезе пациентов из разных диагностических групп позволил выявить следующее (табл. 3). В группе больных смешанной деменцией ОНМК/ТИА выявлены в анамнезе более чем у трети пациентов (35,1%), при этом в 10,6% это были ишемические инсульты, в 23,4% — транзиторные ишемические атаки, а в одном случае — геморрагический инсульт. Следует также отметить, что в группе смешанной деменции у 10 больных (30,3%) ОНМК/ТИА были повторными.

Немаловажным представлялось соотносить сроки развития деменции и нарушений мозгового кровообращения (табл. 4). При смешанной деменции ОНМК/ТИА

Таблица 3

Частота острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК/ТИА) в анамнезе

ОНМК/ТИА	Смешанная деменция (n = 94), абс. (%)		Альцгеймеровская деменция (n = 114), абс. (%)	
Геморрагический инсульт	1	1,1	—	
Ишемический инсульт	10	10,6	—	
Транзиторные ишемические атаки	22	23,4	8	7,0
Всего	33	35,1*	8	7,0

Примечание: \* —  $p < 0,05$  — достоверность различий между смешанной и альцгеймеровской деменцией.



выявлялись как до начала деменции, за 2–5 и более лет, но значительно чаще отмечались уже на фоне заболевания деменцией, через 2–5 и более лет после появления первых признаков когнитивного снижения. В этих случаях обращает на себя внимание повышение риска возникновения нарушений мозгового кровообращения, что обусловлено, вероятно, в первую очередь сочетанным характером мозгового поражения нейродегенеративным процессом и церебральным атеросклерозом. Помимо этого, может иметь значение ухудшение условий лечения церебрально-сосудистого или сердечно-сосудистого заболевания в связи с развитием слабоумия, нарушение регулярности лечения и наблюдения из-за расстройств памяти и нарушения критики. При альцгеймеровской деменции транзиторные ишемические атаки отмечались более чем за 5 лет до развития деменции и не повторялись в последующем.

Наряду с оценкой когнитивных нарушений и психопатологических расстройств комплексное клиническое обследование пациентов включало регистрацию неврологических нарушений и оценку соматического состояния. Неврологические симптомы в два раза чаще выявлялись в статусе больных смешанной деменцией в сравнении с больными альцгеймеровской деменцией, не осложненной церебрально-сосудистым поражением (соответственно 84,0 и 40,3%).

Изучение соматической отягощенности больных сравниваемых групп показало высокую частоту сопутствующей соматической патологии в обеих сравниваемых группах в целом. Существенные различия касались более высокой частоты сердечно-сосудистых заболеваний у больных смешанной деменцией, почти в два раза превышающей таковую в группе «чистой» альцгеймеровской деменции. Артериальная гипертензия выявлена в 77,7% случаев

смешанной деменции, а ишемическая болезнь сердца — в 87,2%. Соответствующие показатели при «чистой» альцгеймеровской деменции составляли 38,6 и 48,2% соответственно.

Соответственно среднегрупповой показатель Ишемической шкалы Хачински составил 4,8 для деменции смешанного типа и 2,0 — для болезни Альцгеймера, и эти различия статистически достоверны.

Еще одним аспектом проведенного исследования было изучение семейного анамнеза пациентов сравниваемых групп. Среди родственников первой степени родства (родители и сибсы) наследственная отягощенность деменциями позднего возраста выявлена в 30,8% случаев деменции смешанного типа и в 36,8% — при болезни Альцгеймера. Провести нозологическую дифференциацию этих случаев деменции по имеющимся данным не представлялось возможным. В то же время показатель наследственной отягощенности деменциями позднего возраста в группе больных «чистой» альцгеймеровской деменцией значительно превосходил таковой в группе больных смешанной деменцией. Семейная отягощенность сосудистыми факторами риска (ОНМК, АГ, ИБС, СД) была достаточно высокой при смешанной деменции (соответственно 24,5; 17,0; 26,6 и 4,3%) и несколько ниже при альцгеймеровской деменции (соответственно 17,5; 10,5; 22,8 и 3,5%).

Обобщая данные сравнительного клинического исследования, можно отметить следующие особенности, более характерные для смешанной альцгеймеровско-сосудистой деменции в сравнении с «чистой» альцгеймеровской деменцией. Заболевание относительно чаще развивается у женщин и преимущественно в старческом возрасте. Нарастание когнитивного снижения в этих случаях несколько медленнее, по крайней мере на этапе

**Таблица 4**  
**Сроки развития ОНМК/ТИА и деменции**

ОНМК/ТИА	Смешанная деменция (n=33), абс. (%)	Альцгеймеровская деменция (n=8), абс. (%)
До начала деменции, всего		
Из них:	14 (42,4)	
за 0–1 год	2 (6,0)	8 (100,0)
за 2–5 лет	6 (18,2)	— 8 (100,0)
более чем за 5 лет	6 (18,2)	—
После начала деменции, всего		
Из них:	19 (57,6)	
через 1 год	— 13 (39,4)	
через 2–5 лет	6 (18,2)	—
через 5 лет и больше		

Таблица 5

Деменции и сосудистые факторы риска в семейном анамнезе

	Смешанная деменция (n = 94), абс. (%)	Альцгеймеровская деменция (n = 114), абс. (%)
Деменции позднего возраста	29 (30,8)	42 (36,8) *
ОНМК	23 (24,5)	20 (17,5)
Артериальная гипертензия	16 (17,0)	12 (10,5)
Ишемическая болезнь сердца (в том числе инфаркт миокарда)	25 (26,6)	26 (22,8)
Сахарный диабет	4 (4,3)	4 (3,5)

Примечание: \* —  $p < 0,05$  — достоверность различий между смешанной и альцгеймеровской деменцией.

мягкой/умеренной деменции. Некогнитивные расстройства в целом характеризуются высокой частотой и психопатологическим разнообразием. Особую клиническую значимость имеет высокий риск острых психических состояний с делириозной картиной и депрессивных нарушений. Соматоневрологическая отягощенность определяется очень высокой частотой сердечно-сосудистой патологии, нарушений мозгового кровообращения с риском повторения ишемических атак мозга. В семейном анамнезе отмечается более частое выявление сосудистых факторов риска и достоверно меньшая отягощенность деменциями, чем при болезни Альцгеймера, не осложненной церебральным атеросклерозом.

#### СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ (МРТ)

Проведение МРТ головного мозга было одним из обязательных методов обследования больных, включенных в исследование. Исключение составляли пациенты с противопоказанием к МРТ (например, пациенты с водителем ритма) или с невозможностью проведения этого обследования по другим причинам. В результате данные МРТ головного мозга получены почти для 90% пациентов в каждой из диагностических групп, что определило возможность сопоставления этих данных. Проанализированы результаты МРТ головного мозга 83 пациентов с диагнозом смешанной альцгеймеровско-сосудистой деменции и 100 больных с диагнозом болезни Альцгеймера, не осложненной церебрально-сосудистым поражением. 107 пациентам МРТ была проведена на аппарате «Образ» в лаборатории интраскопических методов исследования НЦПЗ РАМН, остальным 76 — в отделениях МРТ различных клиник.

Анализировались Т2-взвешенные изображения (Т2ВИ), на которых наилучшим образом определяются очаговые изменения и лейкоареоз.

В задачи исследования входил анализ диагностической значимости очагового поражения вещества мозга у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера и сочетанной альцгеймеровско-сосудистой деменцией. Количественные индексы гидроцефалии в данном исследовании не подсчитывались, поскольку не ставилась задача оценки выраженности атрофического процесса.

По данным МРТ у пациентов определялся достаточно большой диапазон изменений в веществе мозга. Наиболее часто выявлялись очаговые изменения в белом веществе больших полушарий, реже — в подкорковых ядрах, мосте мозга, мозжечке. В большинстве случаев это были мелкие очаги повышенного МР-сигнала на Т2ВИ диаметром до 5 мм. Более крупные очаги, размерами 5–12 мм, определялись только в белом веществе больших полушарий. Перивентрикулярный лейкоареоз, имеющий вид диффузных зон повышенного МР-сигнала на Т2ВИ возле тел боковых желудочков, также выявлялся достаточно часто. Постинсультное корковое поражение было представлено зонами повышенного МР-сигнала на Т2ВИ размерами до 30 мм в коре и подлежащем белом веществе.

Для количественной оценки поражения вещества мозга было принято решение разделить нейровизуализационные признаки на три типа. К первому отнесено отсутствие изменений в веществе мозга по данным МРТ. Второй тип изменений характеризовался минимальным поражением, когда на каждом срезе определялось не более 1–3 очагов, а перивентрикулярный лейкоареоз визуализировался в одной-двух

долях мозга (например, в теменных с обеих сторон). Многоочаговое поражение вещества мозга и /или выраженный лейкоареоз, распространяющийся более чем на две доли мозга, определяет третий тип изменений вещества мозга, выявляемых методом МРТ.

Более чем у половины пациентов с диагнозом смешанной деменции выявлены изменения третьего типа, обнаруженные у 49 человек (59%). Малоочаговое поражение отмечено у 24 пациентов (28,9%). Отсутствовали изменения в подкорковых структурах и коре у 3 пациентов (3,6%) (рис. 1).

Для большинства пациентов с «чистой» альцгеймеровской деменцией были характерны отсутствие признаков поражения вещества мозга (в 50% наблюдений) или минимальная их выраженность (в 32% случаев), изменения вещества мозга были минимальными (второй тип) в виде перивентрикулярного лейкоареоза и единичных очагов в белом веществе лобных и теменных долей. У остальных пациентов (18%) выявленные изменения отнесены к третьему типу признаков очагового поражения белого вещества и /или лейкоареоза. Как видно на рис. 1, минимальное поражение выявляется примерно в трети случаев при «чистой» альцгеймеровской деменции и при смешанной деменции, тогда как многоочаговое поражение и /или выраженный лейкоареоз обнаруживаются в три раза чаще при смешанной альцгеймеровско-сосудистой деменции.

Постинсультные корковые зоны были выявлены только у пациентов со смешанной деменцией — в 8,4% случаев. Поражение подкорковых ядер встречалось значительно

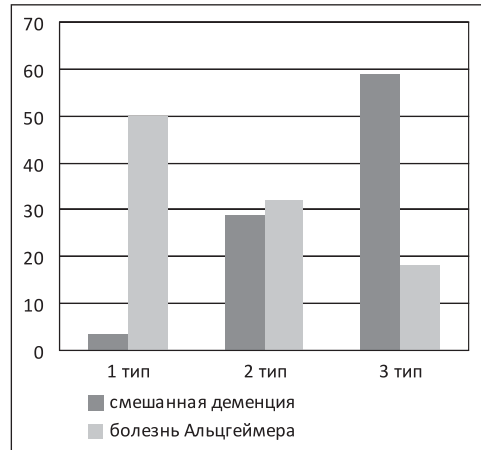


Рис. 1. Распределение (%) пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) и смешанной деменцией (СмД) в зависимости от типа подкорковых изменений по данным МРТ

чаще при смешанной деменции — в 40 наблюдениях (48%), в то время как при «чистой» альцгеймеровской деменции — у 10 больных (10%), при этом в случаях смешанной деменции поражение подкорковых ядер в 19,2% случаев было многоочаговым. При альцгеймеровской деменции во всех случаях, когда обнаруживались очаги, они были единичными.

Проведен статистический анализ на наличие корреляционной связи между клиническими данными и результатами МРТ в группе пациентов со смешанной деменцией (метод ранговой корреляции Spearman). Значимая корреляция была выявлена для следующих признаков: уровень холестерина и признаки ишемии, спутанность и поражение подкорковых ядер. Умеренная

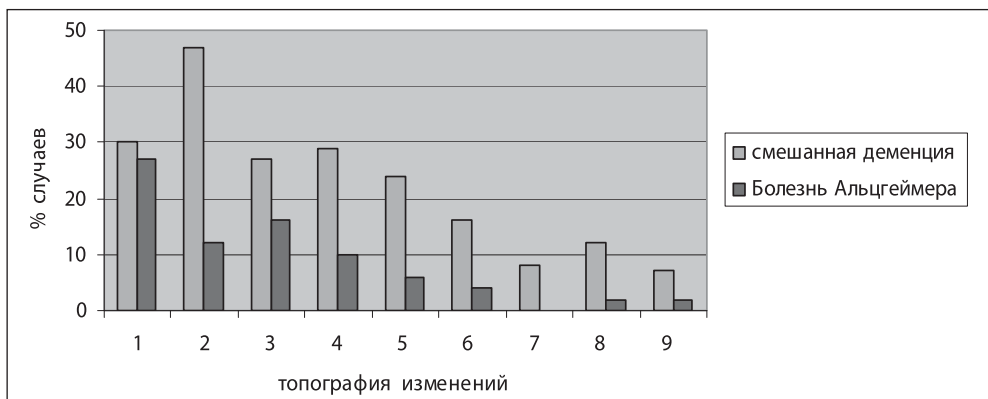


Рис. 2. Распределение изменений в веществе мозга по данным МРТ у больных сравниваемых групп

Обозначения: 1 — единичные очаги в белом веществе больших полушарий; 2 — множественные очаги в белом веществе больших полушарий; 3 — лейкоареоз слабовыраженный; 4 — лейкоареоз умеренно выраженный; 5 — единичные очаги в подкорковых ядрах; 6 — множественные очаги в подкорковых ядрах; 7 — корковые постинсультные зоны; 8 — очаги в мосте ствола мозга; 9 — очаги в мозжечке

Таблица 6

Корреляционная связь между поражением подкорковых структур, клинико-лабораторными данными, возрастом у пациентов со смешанной деменцией

Переменные	Количество случаев	Кoeffициент корреляции	p-level
Уровень холестерина & наличие кортикальной ишемии	83	0,25	0,021
Спутанность & поражение подкорковых ядер	83	0,22	0,046
Возраст & выраженность лейкоареоза	83	0,21	0,051
Возраст & поражение подкорковых ядер	83	0,2	0,072

корреляция была определена для возраста, поражения подкорковых ядер и выраженности лейкоареоза. Корреляции между тяжестью деменции и поражением вещества мозга выявлено не было.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования подтверждают высокую значимость данных МРТ-исследования головного мозга в диагностике деменций альцгеймеровского типа, сочетанных с церебрально-сосудистым поражением. МРТ-картина мозговых изменений вещества мозга в виде множественных постшемических очагов соответствует данным клинического анамнеза с выявлением большой частоты ишемических атак мозга на разных стадиях заболевания, но чаще после начала деменции. Наряду с клинически отчетливыми проявлениями мозговой дисциркуляции выявление очаговых изменений методом нейровизуализации ставит вопрос о значении «немых» инсультов в патогенезе деменций смешанного альцгеймеровско-сосудистого типа. Наличие томографических признаков

выраженной сосудистой энцефалопатии служит основанием прогностической оценки высокого риска повторных нарушений мозгового кровообращения, а выявленные корреляции с состояниями острой психотической спутанности определяют клиническую настороженность в отношении развития делириозноподобных расстройств. Совокупность клинических и нейровизуализационных признаков при смешанной альцгеймеровско-сосудистой деменции определяет необходимость проведения комплексной терапии. В задачи терапевтического вмешательства входит не только уменьшение выраженности когнитивного дефицита, но и ослабление воздействия сосудистых факторов риска на развитие ишемических атак мозга и нередко сопряженных с ними острых психотических состояний. Изучение роли сосудистых факторов риска в патогенезе смешанных альцгеймеровско-сосудистых деменций и болезни Альцгеймера в целом требует дальнейшей разработки с применением современных методов нейровизуализации, позволяющих более точно оценить функциональное состояние мозга.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Божко О. В. Магнитно-резонансная томография подкоркового поражения головного мозга при болезни Альцгеймера: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — 2007. — 19 с.
2. Воронина Е. О., Будза В. Г. О некоторых клинико-психопатологических особенностях сенильной деменции альцгеймеровского типа, протекающей в сочетании с сосудистой патологией мозга // Психиатрия. — 2005. — № 4. — С. 25–34.
3. Гаврилова С. И. Современные представления о болезни Альцгеймера // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 40–45.
4. Гаврилова С. И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. М., 2007. — 360 с.
5. Дамулин И. В. Проблема смешанной деменции: «васкуляризация» болезни Альцгеймера и «альцгеймеризация»
6. Левин О. С., Дамулин И. В. Диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз) и проблема сосудистой деменции // Достижения в нейрогеронтологии / Под ред. Н. Н. Яхно, И. В. Дамулина) — М.: ММА, 1995. — С. 189–231.
7. Медведев А. В. Сосудистая деменция // Современная психиатрия. — 1998. — № 4. — С. 20–23.
8. Almkvist O., Wahlund L. O., Andersson-Lundman G. et al. White-matter hyperintensity and neuropsychological functions in dementia and healthy aging // Arch. Neurol. — 1992. — Vol. 49, № 6. — P. 626–632.
9. Awad I. A., Spetzler R. F., Hodak J. A. et al. Incidental subcortical lesions identi-

- fied on magnetic resonance imaging in the elderly, I: correlation with age and cerebrovascular risk factors // *Stroke*. — 1986. — № 17. — P. 1084–1089.
10. *Bondareff W., Raval J., Woo B. et al.* Magnetic resonance imaging and the severity of dementia in older adults // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 1990. — Vol. 47, № 1. — P. 47–51.
  11. *Burton E.J., Kenny R.A., O'Brien J. et al.* White matter hyperintensities are associated with impairment of memory, attention, and global cognitive performance in older stroke patients // *Stroke*. — 2004. — Vol. 35, № 6. — P. 1270–1275.
  12. *Barber R., Scheltens P., Gholkar A. et al.* White matter lesions on magnetic resonance imaging in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, vascular dementia, and normal aging. // *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*. — 1999. — № 67. — P. 66–72.
  13. *De Carli C., Murphy D.G., Tranh M. et al.* The effect of white matter hyperintensity volume on brain structure, cognitive performance, and cerebral metabolism of glucose in 51 healthy adults // *Neurology*. — 1995. — № 45. — P. 2077–2084.
  14. *Erkinjuntti T., Gauthier S., Bullock R. et al.* Galantamine treatment in Alzheimer's disease with cerebrovascular disease: responder analysis from a randomized, controlled trial (GAL-INT-6) // *J. Psychopharmacol.* — 2008. — Vol. 22. — P. 761–768.
  15. *Fazekas F., Chawluk J.B., Alavi A. et al.* MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging // *Am. J. Roentgenol.* — 1987. — Vol. 149, № 2. — P. 351–356.
  16. *Forstl H.* Behandlungs- und Versorgungsstrategien bei Alzheimer und verwandten Demenzen // *Nervenarzt*. — 2008. — Vol. 79. — P. 617–629.
  17. *Jellinger K.A.* The enigma of mixed dementia // *Alzheimer's and Dementia*. — 2007. — Vol. 3, № 1. — P. 40–53.
  18. *Heininger K.* A unifying hypothesis of Alzheimer's disease. risk factors // *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* — 2000. — № 15. — P. 1–70.
  19. *Kalaria R.N., Maestre G. E, Arizaga R. et al.* Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence? Management, and risk factors // *Lancet Neurology*. — 2008. — Vol. 7, № 9. — P. 812–826.
  20. *Kivipelto M. et al.* Vascular factors in neurodegeneration // *Lancet Neurol.* — 2006. — № 5. — P. 735–741.
  21. *Langa K. M., Foster N. L., Larson E. B.* Mixed dementia: Emerging concepts and therapeutic implications // *JAMA*. — 2004. — Vol. 23, № 292. — P. 2901–2908.
  22. *Levin O. S., Unishchenko N. A., Dudarova M. A. et al.* Clinical neuropsychological and neuroimaging features of mixed dementia // *J. Neurol. Sci. Abstracts*. — 2009. — № 283. — P. 301.
  23. *Ravona-Springer R., Davidson M., Noy S.* Is the distinction between Alzheimer's disease and vascular dementia possible and relevant? // *Dialogues Clin. Neurosci.* — 2003. — Vol. 5, № 1. — P. 7–16.

**Божко Ольга Васильевна, лаборатория компьютерных методов диагностики  
НЦПЗ РАМН**

**E-mail: bozhko\_olga@mail.ru**

**Михайлова Наталия Михайловна, отдел по изучению болезни Альцгеймера  
и ассоциированных с ней расстройств НЦПЗ РАМН**

**E-mail: MikhaylovaNM@yandex.ru**

**Саватеева Наталья Юрьевна, лаборатория компьютерных методов диагностики  
НЦПЗ РАМН**

## Количественное ЭЭГ-исследование у детей с эндогенными психическими заболеваниями

22

Горбачевская Н. Л., Якупова Л. П., Сорокин А. Б., Григорьева Н. В., Черногорцева Н. В.  
 Научный центр психического здоровья РАМН, Москва



В статье обсуждаются области применения количественной клинической электроэнцефалографии (ЭЭГ) в диагностике эндогенных психических заболеваний и исследовании их патофизиологии. Описываются паттерны ЭЭГ-изменений для синдрома умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X, и синдрома Ретта. Для этих моногенных заболеваний характерен особый рисунок ЭЭГ-нарушений, в том числе с присутствием гиперсинхронного тета-ритма на определенных стадиях заболевания. Иная картина наблюдается у детей с идиопатическим аутизмом: особую роль в ЭЭГ-паттерне играет повышенный уровень бета-активности. Выраженность ЭЭГ-нарушений коррелирует с клинической картиной, характером генетической патологии, а также изменениями, происходящими при медикаментозной терапии.

The article deals with the application possibilities of quantitative clinical electroencephalography (EEG) for endogenous psychiatric disorders diagnostic and research purposes. The EEG-patterns are described for fragile X-chromosome syndrome and Rett syndrome. These monogenic disorders have a distinct pattern of EEG changes, including hypersynchronous theta-activity at certain stages of the illness. A different picture is typical for children with idiopathic autism: excessive beta-activity contributes to the EEG-pattern. The intensity of EEG-changes correlates with the clinic symptoms, genetic pathology as well as effect of drug therapy.

Нейрофизиологические исследования у детей с психическими расстройствами имеют долгую историю. Накоплен большой материал, касающийся исследования нейроморфологических и нейрофизиологических характеристик нормального и нарушенного онтогенеза. Показаны изменения характера и темпов формирования независимых ритмических компонентов ЭЭГ у детей разного возраста, отражающие особенности созревания структур корково-подкоркового уровня. Метод визуального анализа позволяет выявить аномальные ЭЭГ-паттерны, характерные для органической или сосудистой патологии, последствий черепно-мозговых травм, эпилептических или пароксизмальных нарушений. В этих случаях будет регистрироваться дезорганизованный тип ЭЭГ с повышенным уровнем медленной активности, локальной или генерализованной, часто в сочетании с эпилептиформной активностью. Однако у детей с эндогенными психическими заболеваниями такой рисунок ЭЭГ встречается довольно редко и всегда требует исключения текущего органического процесса. Очевидно, что с помощью визуального анализа ЭЭГ невозможно оценить все изменения, происходящие во множестве частотных диапазонов в разных зонах коры головного мозга. Для этого существуют методы количественного анализа ЭЭГ. Наиболее распространенным в настоящее время является метод ЭЭГ-картирования, позволяющий количественно

оценить ЭЭГ-параметры в различных зонах коры. Использование максимально широкого спектра характеристик ЭЭГ у здоровых детей разного возраста служит основой, с которой можно сравнивать рисунок биоэлектрической активности мозга у детей с психической патологией. Это позволяет выявлять нарушения амплитудно-частотной структуры ЭЭГ, ее типологии и изменения возрастных закономерностей формирования ЭЭГ.

В настоящем исследовании мы попытаемся обобщить наши данные по особенностям ЭЭГ у больных с расстройствами аутистического спектра (РАС).

Расстройства аутистического спектра широко распространены и наблюдаются, по данным разных авторов, в 40–77 случаях на 10000 детей. Заболевание в подавляющем большинстве случаев является генетически детерминированным. Фенотипически это расстройство является гетерогенным с широким спектром интеллектуальных и речевых нарушений в сочетании со специфическими аутистическими чертами: нарушением коммуникации, социального взаимодействия и стереотипным поведением [1]. Риск возникновения аутизма у монозиготных близнецов составляет от 50 до 90%. Расстройства аутистического спектра наблюдаются у 20% родственников 1-й степени родства. По современным представлениям, аутизм не является моногенным заболеванием, в его

патогенез могут быть вовлечены от 2 до 15 генов. Поэтому основные усилия научного сообщества направлены на выделение генетических факторов риска развития аутизма, исследование патогенеза, изучение особенностей фенотипических проявлений при разных формах аутизма и разработку патогенетически обусловленных методов коррекции. В настоящее время выделяют ряд синдромальных форм аутизма как заболеваний, обусловленных мутацией определенных генов. По данным разных авторов, эти формы встречаются у 10–15% детей с аутизмом. Остальная группа представлена идиопатическим аутизмом, в нее входят как заболевания, начинающиеся очень рано с отсутствием стадии регресса, так и заболевания, начинающиеся на фоне нормального возрастного развития с последующим манифестным психозом и отчетливым регрессом.

В настоящее время известно несколько моногенных заболеваний и генетических синдромов, которые являются причиной возникновения аутистических расстройств. К ним относятся: синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X (FRAXA) (до 5% всех случаев аутизма), туберозный склероз (1–2% случаев), синдром Ретта (до 2% случаев) и др. Значительный прогресс в понимании патогенетических механизмов этих моногенных заболеваний делает возможной их терапевтическую коррекцию и требует совершенно иных подходов к их реабилитации.

Установлено, что 30% пациентов, имеющих синдром FRAXA, страдают аутизмом, а до 60% могут иметь РАС. Частота встречаемости данного заболевания 1:2500 у мальчиков и 1:4000 у девочек. Причина этого синдрома — в нарушении трансляции гена *FMR1*, что ведет к нарушению интеллекта (IQ < 50 у большинства больных с этим синдромом), гиперактивности, аутистическим расстройствам и высокому уровню тревожности. Диагноз FRAXA можно поставить только на основании молекулярно-генетического исследования по наличию увеличенного числа CGG повторов (свыше 200) в промоторе гена *FMR1*. В случае мутации метилированный *FMR1* ген не продуцирует белок FMRP, который связывает матричную РНК в нейронах и дендритах. На основании того, что в нормальных условиях FMRP синтезируется после стимуляции метаболитных глутаматных рецепторов, была предложена модель, согласно которой активация mGlu-рецепторов в норме стимулирует синтез белков, участвующих

в поддержании уровня долговременной депрессии (LTD), а FMRP тормозит дальнейший синтез белков и прерывает LTD [2]. Предполагается, что чрезмерное усиление LTD приводит к морфологическим изменениям шипиков и нарушению синаптических связей. Особенно страдают нейронные сети гиппокампа и мозжечка. Эта теория позволяет предположить, что антагонисты метаболитных глутаматных рецепторов 1-го типа могут быть использованы в качестве средств лечения как детей, так и взрослых.

### ОСОБЕННОСТИ ЭЭГ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМАЛЬНЫМИ ФОРМАМИ АУТИЗМА

У подавляющего большинства больных с FRAXA регистрируется определенный ЭЭГ-фенотип с доминированием в теменно-центральных и лобно-центральных зонах тета-ритма с частотой 5–7 Гц, который мы ранее расценили как медленный сенсомоторный ритм (MCP) исходя из его локализации и функциональной реактивности [3]. Альфа-ритм, как правило, не регистрируется, альфа-активность представлена отдельными колебаниями, ее индекс не превышает 10–15%. Отмечается повышенный уровень бета-активности, дельта-активность отмечается преимущественно в затылочных зонах коры. Световая и звуковая стимуляция вызывала, как правило, неполную блокаду медленной активности, а гипервентиляционная проба приводила к еще большей синхронизации тета-ритма. После наступления периода полового созревания происходят существенные изменения в характере ЭЭГ — к 20 годам высокоамплитудный тета-ритм, как правило, элиминируется и тип ЭЭГ из гиперсинхронного превращается в низкоамплитудный с отсутствием альфа-ритма. Выявленные изменения в ЭЭГ-картине послужили своеобразным биологическим маркером этого синдрома, что позволяет на сегодняшний день выявлять детей группы риска по наличию данной синдромальной формы умственной отсталости.

Еще одной синдромальной формой аутизма является синдром Ретта (RTT). Было установлено, что причиной возникновения этого синдрома, одного из самых тяжелых вариантов аутизма, является мутация в гене *MeCP2*. Проведенное исследование возрастных изменений ЭЭГ в группе больных с RTT показало, что динамика ЭЭГ определяется ходом течения заболевания. До начала заболевания, как правило, обнаруживается сохранный альфа-ритм возрастной

частоты. Стадия регресса характеризуется общим снижением амплитуды колебаний практически во всех частотных диапазонах. Значимые различия наблюдаются преимущественно в альфа-1 полосе частот. По окончании регресса ЭЭГ больных характеризуется отсутствием альфа-ритма, значительным усилением тета-активности. Сравнение данных ЭЭГ-картирования с возрастной нормой показало значимое увеличение амплитуды спектральной плотности в полосе 4–6 Гц преимущественно в теменно-центральных зонах коры и уменьшение в альфа-полосе, максимально выраженное в диапазоне 8–10 Гц, в затылочных зонах коры. Эпилептическая активность была обнаружена в 30% случаев и проявлялась в виде унилатеральных и билатеральных пик-волновых комплексов. Наиболее выраженные различия с нормой отмечены у детей, потерявших способность передвигаться. Было показано, что чем выше сохранность элементов речи и уровня внимания, тем меньше представлена в ней тета-активность и больше выражена активность альфа- и бета-диапазонов частот. Полиморфизм клинических проявлений и картина ЭЭГ в основном определялись стадией заболевания и генетическими факторами: типом и положением мутации, а также уровнем смещения от равной инактивации хромосомы X. Наиболее выраженные изменения ЭЭГ наблюдались при обрывающих мутациях. В случае выраженного смещения инактивации хромосомы X (98/2) наблюдалась легкая форма течения заболевания и ЭЭГ, близкая к возрастной норме [4].

#### **ОСОБЕННОСТИ ЭЭГ У ДЕТЕЙ С ИДИОПАТИЧЕСКИМ АУТИЗМОМ**

Было выявлено, что для всех больных аутизмом независимо от уровня их интеллектуальных нарушений характерен особый паттерн ЭЭГ со снижением общей амплитуды колебаний, умеренно выраженным дефицитом возрастных компонентов альфа-ритма, повышенным уровнем бета-активности, особенно бета-2-диапазона, и сниженным уровнем когерентности. Оказалось, что особенности психической деятельности у этих детей коррелируют в основном с уровнем бета-активности. Именно этот уровень связан с интеллектуальными нарушениями и степенью выраженности аутистических

расстройств. Кроме того, индекс бета-1- и бета-2-активности оказался связанным со временем начала заболевания. Наиболее тяжелые изменения психологических характеристик и более высокий индекс бета-активности наблюдался при начале заболевания ранее 18 месяцев жизни. Это, возможно, связано с разной природой заболевания в этих двух группах больных. Исследование ЭЭГ больных в процессе нейрореплетической терапии показало, что на фоне уменьшения позитивной симптоматики выявляется отчетливое снижение индекса бета-активности.

На основании проведенного анализа ЭЭГ-данных можно высказать предположение о том, что симптомокомплекс аутизма во многом связан с нарушением баланса возбуждения и торможения, возможно, за счет определенных морфологических изменений на микроструктурном уровне, таких, например, как уменьшение размеров нейронных колонок. Следствием этого может быть нарушение иерархически организованной деятельности мозга, что проявляется снижением контроля со стороны корковых структур [5]. В свою очередь, эти морфологические изменения могут определяться генетическими факторами, контролирующими онтогенез ЦНС. Совсем недавно были выявлены новые факторы риска возникновения психической патологии [6]. Одним из этих факторов может быть низкопроцентный мозаицизм, то есть сохранение в мозге клонов клеток с этими хромосомными нарушениями. Было показано, что число подобных клонов прогрессивно убывает в пренатальном онтогенезе. Однако почти у 20% больных с недифференцированными формами аутизма клетки с такими хромосомными нарушениями сохраняются, что может указывать на нарушение процессов апоптоза в раннем постнатальном онтогенезе.

Таким образом, использование метода количественного ЭЭГ-анализа в клинической психиатрии может помочь в выявлении нарушений органического и сосудистого генеза и пароксизмальных состояний, а также в диагностике некоторых синдромальных форм психических расстройств. Корреляция с клиническими и психологическими данными позволяет приблизиться к пониманию механизмов патогенеза заболеваний и оценить эффективность терапевтических воздействий.



## ЛИТЕРАТУРА

1. *Башина В.М.* Аутизм в детстве. — М.: Медицина, 1999.
2. *Bear M.F., Huber K.M., Warren S.T.* The mGluR theory of fragile X mental retardation // *Trends Neurosci.* — 2004. — Vol. 27. — P. 370–377.
3. *Горбачевская Н. Л., Денисова Л.В.* Особенности биоэлектрической активности мозга у больных с синдромом ломкой хромосомы // *Журн. невропатол. и психиатр.* — 1997. — Т. 97, № 8. — С. 33–37.
4. *Voinova-Ulas V. Yu., Iourov I. Yu., Gorbachevskaya N.L. et al.* Towards genotype-phenotype correlations in Rett syndrome: the study of *MCP2* mutations and X chromosome inactivation // *Gene. Brain. Behavior.* — М., 2007. — P. 207–239.
5. *Переверзева Д. С., Горбачевская Н. Л.* Связь между возрастом и анатомическими нарушениями мозга при раннем детском аутизме // *Журн. неврол. и психиатр.* — 2008. — № 2. — С. 71–81.
6. *Yurov Y. B., Vorsanova S. G., Iourov I. Y.* Unexplained autism is frequently associated with low-level mosaic aneuploidy // *J. Med. Genetics.* — 2007. — Vol. 44, № 8. — P. 521–525.

УДК: 616.831-001-06:616.891/.892

## Результаты клинико-фармакологического исследования пептидного анксиолитика селанка

Телешова Е. С., Бочкарев В. К., Сюняков Т. С., Бугаева Т. П., Незнамов Г. Г.  
НИИ фармакологии имени В. В. Закусова РАМН, Москва



Проведено пилотное клиническое исследование терапевтической эффективности ноотропного действия селанка. 15 плацебо-нечувствительных больных в возрасте старше 50 лет с органическим астеническим расстройством сосудистого генеза (F06.61 по МКБ 10) и наличием в клинической картине когнитивных расстройств получали селанк на протяжении 14 дней. Действие препарата проявлялось в редукции тревоги и повышенной истощаемости, улучшении показателей внимания, целенаправленной деятельности, кратковременной памяти. Установлено, что селанк оказывает позитивное влияние на психофизиологическое состояние с преимущественным улучшением скорости выполнения сенсомоторных реакций, показателей внимания, кратковременной зрительной памяти и интегрального показателя операторской деятельности. Установлена высокая эффективность и хорошая переносимость препарата по шкале общего клинического впечатления. Таким образом, в клинических условиях у препарата, позиционированного в качестве анксиолитика, выявлено терапевтически значимое влияние на когнитивные функции в сочетании с анксиолитическим и стимулирующим действием, что принципиально изменяет представления о возможных направлениях и перспективности применения селанка в медицинской практике.

**Ключевые слова:** селанк; пептидные препараты; органические заболевания ЦНС; когнитивные расстройства, психофизиологическое состояние.

2-week clinical pharmacological study of selank nootropic properties was carried out in 15 patients aged older than 50 years old diagnosed with Organic emotionally liable (asthenic) disorder of vascular nature (F06.61 according to ICD-10), who did not respond to placebo. The results of the study suggest that Selank improved cognitive and mnestic functions as reduced asthenic and anxiety components of disease. Selank was found to produce a positive effect on following parameters of patient's psychophysiological state: sensomotor reaction times, attention parameters, short-term visual memory volume and integral index of operator performance. This action is similar to that produced by cognitive enhancers. Changes of baseline Clinical Global Impression Scale score are indicative of high efficacy and good tolerability of Selank treatment. Thus, findings of this study conducted in clinical settings offers promising data, that Selank previously characterized by anxiolytic and psychostimulant properties possess clinically significant favorable influence on the cognitive impairments as well. This may have clinical implication, modifying its possible indications (as solely anxiolytic compound).

**Keywords:** heptapeptide; Selank; Tuftsin derivate; cognitive disorder; psychophysiological state.

Детальный клинический анализ спектра психотропной активности новых лекарственных препаратов на завершающих этапах разработки и при внедрении в лечебную практику является важной задачей, определяющей стратегические направления поиска адекватной для них «терапевтической ниши», оптимизации показаний к практическому применению и формированию маркетинговой политики. Особенно значим такой анализ при оценке препаратов с окончательно не установленным механизмом действия и сложной композицией различных эффектов. В последние годы одним из приоритетных направлений разработки новых психотропных средств является их создание на основе эндогенных регуляторных пептидов [11; 14]. Как правило, эти препараты обладают широким спектром фармакологической активности, что принципиально позволяет широко применять их по различным показаниям [12].

В результате многолетних фундаментальных исследований в НИИ фармакологии имени В. В. Закусова РАМН и Институте молекулярной генетики РАН на основе тафци-на разработан оригинальный гептапептид селанк (треонил-лизил-пролил-аргинил-пролил-глицил-пролин), разрешенный к медицинскому применению в качестве анксиолитического средства. Результаты клинического изучения селанка свидетельствуют о том, что его анксиолитическое действие сочетается со стимулирующим компонентом, с позитивным влиянием на когнитивные функции, психофизиологическое состояние [7].

По данным экспериментальных исследований, наряду с анксиолитическим эффектом [9; 11; 16] селанк проявляет антиамнестические свойства при моделируемых нарушениях функций памяти. В экспериментах с использованием различных моделей выработки условно-рефлекторного

поведения установлено, что препарат ускоряет процесс обучения интактных животных, восстанавливает условно-рефлекторное поведение при его угасании, восстанавливает способность к обучению у животных с экспериментальной патологией когнитивных функций, обусловленной действием повреждающих агентов [4; 8].

Результаты экспериментальных исследований селанка позволяют полагать, что при наличии у препарата терапевтически значимого антиамнестического эффекта сфера его возможного применения в клинической практике может быть значительно более широкой, чем для анксиолитического средства.

В этой связи проведено пилотное клиническое исследование ноотропных свойств селанка у больных пожилого возраста с психоорганическим расстройством сосудистого генеза и наличием в клинической картине неврозоподобных и когнитивных расстройств. Такого рода исследования являются важными в связи с широкой распространенностью психоорганических расстройств и когнитивных нарушений, а также в связи с увеличением доли пожилых в обществе. Необходимо отметить, что одним из способов противостоять увеличению численности больных деменцией может быть более раннее применение современных средств для лечения когнитивных расстройств, которое позволит у части пациентов стабилизировать состояние на более или менее длительный срок и тем самым отодвинуть развитие слабоумия [5].

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Настоящая работа выполнена по специально разработанному стандартизованному протоколу, соответствующему современным требованиям и принципам GCP, в рамках III фазы клинического изучения препарата селанк.

#### **Характеристика исследованных больных**

Для изучения терапевтических свойств селанка целенаправленно отбирались больные с нетяжелыми проявлениями психоорганического синдрома с когнитивными и мнестическими расстройствами. Основными критериями включения больных в исследование являлись: 1) проявления психоорганического синдрома, развившегося в связи с хронической цереброваскулярной недостаточностью при соответствии клинической картины психических

расстройств критериям «органического эмоционально-лабильного (астенического) расстройства» (F06.61 — по МКБ 10); 2) значение мини-теста оценки психического состояния (MMSE) не менее 26 баллов; 3) отсутствие приема лекарственных средств, обладающих психотропной активностью, на протяжении не менее недели до начала испытаний; 4) отсутствие декомпенсации соматических заболеваний; признаков хронического алкоголизма, лекарственной и наркотической зависимости; 5) информированное согласие больных.

Действие препарата изучено у 15 больных (11 женщин и 4 мужчин) в возрасте от 54 до 76 лет (средний возраст  $61,67 \pm 7,43$  года). Основными проявлениями заболевания у них были псевдоневрастенические расстройства, сочетающиеся с негрубо выраженными, но достаточно разнообразными нарушениями психических функций. Обращали на себя внимание нарушения динамической организации функций в виде снижения темпа и продуктивности работоспособности, нестойкость внимания, инертность интеллектуальных и мнестических процессов с нарастанием выраженности расстройств, особенно в условиях быстро наступающей истощаемости. На первый план выступали нарушения памяти на текущие события, в которых выявлялись нарушения непосредственного и особенно отсроченного воспроизведения, уменьшение объема памяти, непродуктивность запоминания. Также имелась незначительная дефицитарность зрительно-конструктивной деятельности, обусловленная нарушением пространственного анализа и синтеза. Для этих больных была характерна сохранность ориентировки в месте, собственной личности, глобально — во времени (хотя у трети пациентов имелась хроногнозия с нестабильностью ориентировки в непосредственном времени и некоторыми затруднениями определения временной последовательности и датировки анамнестических событий).

Помимо этого, отмечалось проявление некоторой инертности в реализации психической деятельности; трудности переключения при смене инструкций, дефицит в выполнении серийных заданий, требующих развернутого выполнения программы; негрубые нарушения способности к оценке и анализу ситуации, принятию решений, счету, снижение уровня личности. Среднее значение выраженности снижения когнитивных функций по мини-тесту оценки психического состояния (MMSE) до начала

терапии составляло  $28,25 \pm 1,66$  балла. Нередко отмечались нарушение осознания и переживания своего заболевания («недопонимание» и недооценка имеющихся мнестико-интеллектуальных нарушений), снижение активности и интенции при выполнении заданий, трудности включения в деятельность.

Структура церебростенических нарушений больных определялась эмоционально-гиперестетическими и астеническими расстройствами. На первый план клинической картины выступали постоянное чувство внутреннего напряжения, раздражительность, сопровождающиеся выраженной утомляемостью, вялостью, физической слабостью, гиперестезией, снижением работоспособности, ухудшением концентрации внимания, ощущением собственной несостоятельности. Во второй половине дня наблюдалось увеличение чувства слабости, усталости. При этом отмечались выраженные сомато-вегетативные проявления в виде повышенной потливости, эпизодически возникающего озноба, сердцебиения, учащение и неравномерность дыхания, головные боли, головокружение, сухость во рту. Выявлялись нарушения засыпания, связанные с усилением в вечерние часы напряжения и беспокойства, поверхностный прерывистый ночной сон, трудности пробуждения с утренней сонливостью. В клинической картине отмечалась выраженная эмоциональная лабильность с легко возникающими эпизодами плаксивости, раздражительности, тревожного напряжения или благодушно-эйфорического настроения. У всех больных выявлялись более или менее выраженные соматовегетативные расстройства (колебания артериального давления с формированием у 10 больных гипертензионного синдрома, головные боли, головокружение, шум в голове, потливость, сердцебиение). У 12 больных выявлялась метеочувствительность.

Начало заболевания у большинства больных совпадало по времени с инволюционным периодом и характеризовалось ундулирующим по степени выраженности в зависимости от соматических, погодных и ситуационных факторов, медленно прогрессирующим процессом с постепенным нарастанием проявлений утомляемости, слабости, вялости и мнестико-интеллектуальных расстройств. Длительность заболевания составила  $66,86 \pm 64,82$  месяца. Наряду с основным заболеванием у исследованных больных имелась сопутствующая соматическая

патология (вне обострения): болезни сердечно-сосудистой системы — у 15, опорно-двигательной системы (включая остеохондроз позвоночника, артроз суставов) — у 14, желудочно-кишечного тракта и печени — у 9 больных.

#### Методики исследования

Для изучения действия селанка использовался набор клинических, психологических, нейропсихологических, психофизиологических и электрофизиологических методик:

- Шкала оценки выраженности симптоматики, составленная на основе «Унифицированной системы оценки клинко-фармакологического действия психотропных препаратов у больных с пограничными нервно-психическими расстройствами» (Ю. А. Александровский и соавт., 1984) и позволяющая получить объективные количественные данные о терапевтической динамике психопатологической симптоматики и характеристике психотропного действия препаратов.
- Тест дифференцированной оценки состояния (В. А. Доскин и соавт., 1973), используемый для субъективной оценки влияния препарата на самочувствие, активность и настроение.
- Методика Спилбергера — Ханина (Ю. Л. Ханин, 1976), ориентированная на регистрацию уровня реактивной (ситуационной) тревожности по субъективной оценке больных.
- Мини-тест оценки психического состояния MMSE (M. F. Folstein, 1975).
- Короткая шкала познания BCRS, позволяющая оценить выраженность отдельных компонентов (концентрации внимания, кратковременной, долговременной памяти, ориентировки, деятельности) и определить суммарный балл когнитивных нарушений (B. Reisberg и соавт., 1983).
- Скрининговое исследование когнитивных способностей (CCSE, J. W. Jacobs), состоящее из батареи тестов, оценивающих когнитивные функции (ориентировка, память, счет, способность делать умозаключения, группировать предметы).
- Шкала общего клинического впечатления (CGI), позволяющая количественно оценить терапевтическую эффективность препарата, его переносимость и безопасность по изменениям в процессе лечения показателей «выраженности заболевания», степень «общего улучшения», «терапевтический эффект», а также наличие и выраженность побочных эффектов.

- Компьютеризированная методика оценки психофизиологического состояния (И. С. Морозов и соавт., 1992). С помощью данной методики оценивались следующие психофизиологические параметры: время простой двигательной реакции на световой сигнал (с); распределение внимания (с); объем внимания (с.); устойчивость внимания (с); реакция выбора на световой сигнал (с); доля ошибок в реакции выбора (%); объем кратковременной зрительной памяти (баллов); реакция на движущийся объект (усл. ед.); % точных попаданий в тесте реакции на движущийся объект (%); интегральный показатель качества операторской деятельности (усл. ед.).
- ЭЭГ-исследование проводилось по стандартной схеме, состоящей из адаптированной к ситуации обследования записи ЭЭГ, затем контрольной ЭЭГ до приема тестовой дозы препарата и повторной ЭЭГ через 2 часа после этого. Анализировались изменения узкополосных спектральных характеристик многоканальной (16 отведений) ЭЭГ (В. К. Бочкарев, 1998).

Включенные в исследование больные, принимавшие ранее психотропные препараты, в течение 5–7 дней не получали никаких лекарственных средств (wash-out период). До начала терапии, после 7-дневного периода плацебо и в процессе терапии (на 3, 7, 14-й день) производилась клиническая оценка состояния больных с использованием стандартизированных шкал и оценкой выраженности тревоги, гипотимии, астении, когнитивных и мнестических нарушений. При существенной и стойкой редукции симптоматики на протяжении 7 дней приема плацебо плацебочувствительные больные исключались из исследования. Изучение особенностей психотропного действия селанка (0,15%-ный раствор для интраназального применения) в виде монотерапии проводилось на протяжении 14 дней в суточной дозе 2700 мкг, разделенной на 3 приема.

Все полученные данные статистически проанализированы по критериям Стьюдента, Уилкоксона с использованием стандартных статистических программ *Statistica v. 6,0*.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Действие селанка становилось заметным уже с первых дней терапии в виде уменьшения внутреннего напряжения, раздражительности и тревожности, появления бодрости, улучшения настроения,

повышения устойчивости к нагрузкам. Больные становились оживленными, их мимика приобретала живость и разнообразие. Отмечалось уменьшение астенических проявлений. У 8 больных (53%) отмечалось улучшение качества ночного сна с улучшением засыпания, увеличением его глубины, появлением чувства отдыха после сна, притом что у некоторых это сопровождалось незначительным сокращением длительности сна, а у 4 больных — другими нарушениями сна. У большинства больных (2/3) на 2-й неделе лечения отмечалось разной степени выраженности улучшение способности концентрировать внимание, уменьшение забывчивости.

Анализ формализованных данных о динамике психопатологической симптоматики у исследованных больных (табл. 1) свидетельствует о статистически достоверных изменениях под влиянием селанка показателей тревоги, раздражительности, повышенной истощаемости и апатичности. Также выявлялась позитивная динамика нарушений засыпания, мышечной гипотонии, ортостатических расстройств.

Для оценки динамики конкретных клиничко-фармакологических эффектов препарата при длительном его применении проведен анализ с использованием принципа группировки симптоматики, отражающей отдельные терапевтические свойства селанка (табл. 2). Полученные результаты свидетельствуют о том, что в действии селанка анксиолитический эффект сочетается с психостимулирующим действием, проявляющимся в редукции астенических расстройств и нормализации показателей психической активности. У большинства больных отмечалось улучшение ночного сна. Статистически значимым является позитивное влияние селанка на показатели сниженного мышечного тонуса, отражающее антиастеническое действие препарата.

Результаты динамической субъективной оценки больными своего состояния по методикам САН и Спилбергера — Ханина (табл. 3) подтверждают наличие в действии препарата стимулирующего и анксиолитического эффектов в виде улучшения самочувствия, настроения и повышения активности, а также в редукции ситуационной тревожности.

В соответствии с поставленными задачами особое внимание уделялось оценке ноотропного действия селанка. Оно выявлялось постепенно, начиная со второй недели терапии. В результате лечения становилось очевидным уменьшение нарушений

**Таблица 1**  
Динамика показателей выраженности психопатологических расстройств на терапии селанком

Показатели	Дни терапии			
	фон	3 дня	7-й день	14-й день
Тревога	1,43 ± 0,94	0,64 ± 0,63*	0,77 ± 0,73*	0,62 ± 0,77*
Повышенная раздражительность	1,43 ± 1,09	0,57 ± 0,85*	0,92 ± 0,95	0,62 ± 0,65*
Аффективная лабильность	1,14 ± 1,17	0,79 ± 0,80	1,08 ± 0,86	0,62 ± 0,65
Пониженное настроение	0,50 ± 0,94	0,14 ± 0,53	0,23 ± 0,44	0,23 ± 0,60
Повышенное настроение	0,07 ± 0,27	0,14 ± 0,53	0,08 ± 0,28	0,00 ± 0,00
Суточные колебания настроения	0,07 ± 0,27	0,14 ± 0,36	0,08 ± 0,28	0,08 ± 0,28
Ситуационно-мотивированный характер настроения	1,50 ± 0,85	1,00 ± 0,78	1,08 ± 0,64*	0,69 ± 0,63*
Повышенная истощаемость, слабость	2,29 ± 0,99	1,21 ± 1,05	1,08 ± 0,76**	0,85 ± 0,55**
Апатичность, безразличие	0,29 ± 0,47	0,00 ± 0,00*	0,00 ± 0,00*	0,15 ± 0,18
Психомоторное возбуждение	0,07 ± 0,27	0,07 ± 0,27	0,15 ± 0,55	0,08 ± 0,28
Психомоторная заторможенность	0,36 ± 0,63	0,14 ± 0,36	0,15 ± 0,38	0,08 ± 0,28
Расстройства засыпания	1,43 ± 1,40	1,29 ± 1,14	0,38 ± 0,77*	0,31 ± 0,63*
Нарушения глубины и длительности сна	1,21 ± 1,12	1,64 ± 1,15	0,62 ± 0,77	0,69 ± 0,85
Расстройства пробуждения	0,57 ± 0,76	0,64 ± 0,84	0,23 ± 0,44	0,15 ± 0,38
Сонливость	0,57 ± 0,65	0,36 ± 0,50	0,38 ± 0,65	0,46 ± 0,66
Пониженный аппетит	0,14 ± 0,36	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,08 ± 0,28
Гиперестезия	0,86 ± 1,10	0,57 ± 0,76	0,54 ± 0,78	0,46 ± 0,66
Мышечная гипотония	1,21 ± 0,97	0,64 ± 0,74	0,31 ± 0,63*	0,38 ± 0,51*
Потливость	0,79 ± 0,80	0,71 ± 0,99	0,62 ± 0,65	0,54 ± 0,52
Сухость во рту	0,79 ± 0,97	0,57 ± 0,94	0,23 ± 0,60	0,31 ± 0,48
Вазомоторная лабильность	0,57 ± 0,76	0,57 ± 1,02	0,62 ± 0,77	0,46 ± 0,78
Головные боли	0,86 ± 1,10	0,71 ± 0,83	0,38 ± 0,51	0,46 ± 0,66
Боли в различных местах тела	1,00 ± 0,78	0,57 ± 0,76*	0,23 ± 0,60*	0,46 ± 0,66
Ортостатические нарушения (головокружения, обмороки)	0,64 ± 0,74	0,21 ± 0,43*	0,23 ± 0,44*	0,23 ± 0,44
Тошнота	0,07 ± 0,27	0,29 ± 0,61	0,08 ± 0,28	0,08 ± 0,28
Гипертензия	0,86 ± 1,35	0,57 ± 0,94	0,62 ± 1,04	0,54 ± 0,66
Гипотония	0,14 ± 0,53	0,07 ± 0,27	0,08 ± 0,28	0,23 ± 0,44
Тахикардия	0,57 ± 0,85	0,43 ± 0,76	0,62 ± 0,87	0,46 ± 0,66
Вегетативные расстройства пароксизмального характера	0,14 ± 0,53	0,14 ± 0,53	0,08 ± 0,28	0,08 ± 0,28

Примечание: \* — достоверные изменения по сравнению с исходными показателями (критерий Уилкоксона,  $p \leq 0,05$ ), \*\* —  $p \leq 0,001$ . Показатели приведены в виде  $M \pm \delta$  (где  $M$  — среднее арифметическое,  $\delta$  — стандартное отклонение).

Таблица 2

Динамика симптоматики, отражающей отдельные клинические эффекты селанка

Симптоматика/эффекты препарата	Дни терапии			
	фон	3 дня	7 дней	14 дней
Тревожные нарушения/анксиолитический	1,33 ± 0,92	0,67 ± 0,49*	0,92 ± 0,68	0,62 ± 0,54*
Расстройства настроения/антигипотимический	0,24 ± 0,48	0,10 ± 0,20	0,13 ± 0,22	0,10 ± 0,21
Астенические расстройства/антиастенический	0,98 ± 0,51	0,45 ± 0,43*	0,41 ± 0,31**	0,36 ± 0,25**
Расстройства сна/гипнотический	1,32 ± 1,07	1,46 ± 1,05	0,50 ± 0,58*	0,50 ± 0,61
Дневная сонливость/психостимулирующий	0,57 ± 0,65	0,36 ± 0,50	0,38 ± 0,65	0,46 ± 0,66
Невротические расстройства/антиневротический	0,05 ± 0,11	0,02 ± 0,07	0,00 ± 0,00	0,02 ± 0,07
Вегетативные расстройства/вегетостабилизирующий	0,74 ± 0,63	0,67 ± 0,80	0,54 ± 0,44	0,49 ± 0,46
Мышечная слабость/миорелаксантный	1,21 ± 0,97	0,64 ± 0,74	0,31 ± 0,63*	0,38 ± 0,51*

Примечание: \* — достоверные изменения по сравнению с исходными показателями (критерий Уилкоксона,  $p \leq 0,05$ ), \*\* —  $p \leq 0,001$  Показатели приведены в виде  $M \pm \delta$  (где  $M$  — среднее арифметическое, а  $\delta$  — стандартное отклонение).

Таблица 3

Динамика показателей тревоги (по шкале Спилбергера — Ханина) и самочувствия, активности, настроения (по методике САН) при применении селанка

Показатели	Дни терапии			
	фон	3-й день	7-й день	14-й день
Самочувствие	41,36 ± 9,92	47,07 ± 7,08*	45,79 ± 7,37	48,79 ± 6,75*
Активность	39,50 ± 10,58	46,07 ± 7,75*	42,14 ± 6,55	44,36 ± 6,82*
Настроение	43,79 ± 11,25	50,29 ± 8,21*	47,00 ± 9,18	49,14 ± 8,23*
Ситуационная тревожность	46,86 ± 5,74	42,36 ± 5,89	43,64 ± 6,64	42,93 ± 6,82*

Примечание: \* — достоверные изменения по сравнению с исходными показателями (критерий Уилкоксона,  $p \leq 0,05$ ). Показатели приведены в виде  $M \pm \delta$  (где  $M$  — среднее арифметическое,  $\delta$  — стандартное отклонение).

Таблица 4

Динамика показателей шкал оценки когнитивных функций на лечении селанком

Показатели		Фон	14-й день
Короткая шкала оценки познания (BCRS)	Способность концентрации внимания и счета	2,71 ± 0,83	2,14 ± 0,86*
	Кратковременная память на текущие события	2,50 ± 0,52	2,21 ± 0,53*
	Долговременная память на прошлое	1,93 ± 0,83	1,86 ± 0,86
	Ориентировка	1,00 ± 0,00	1,14 ± 0,53
	Деятельность и самообслуживание	1,79 ± 0,43	1,36 ± 0,50*
	Суммарный балл	9,93 ± 1,82	8,79 ± 2,69*
Шкала Скринингового исследования когнитивных способностей (CCSE)		25,86 ± 2,44	27,93 ± 3,00

Примечание: \* — достоверные изменения по сравнению с исходными показателями (критерий Уилкоксона,  $p \leq 0,05$ ). Показатели приведены в виде  $M \pm \delta$  (где  $M$  — среднее арифметическое,  $\delta$  — стандартное отклонение).

внимания и памяти как в результатах целенаправленного тестирования (с помощью методик оценки когнитивных функций — короткой шкалы познания BCRS, методики скринингового исследования когнитивных способностей CCSE, компьютеризированной системы оценки психофизиологического состояния), так и в непосредственном общении и возрастании эффективности повседневной деятельности (табл. 4, 5).

По результатам клинического наблюдения и данным оценки когнитивных функций интеллектуально-мнестические нарушения, включающие расстройства внимания, памяти, способность понимать смысл происходящего, адекватно оценивать ситуацию, принимать решения и осуществлять целенаправленные действия, начинали редуцироваться ко второй неделе лечения. Об этом свидетельствует положительная динамика показателей суммарного балла выраженности когнитивных расстройств по короткой шкале познания (статистически значимо с  $p < 0,05$ ) и шкале скринингового исследования когнитивных способностей Якобса (тенденция). При этом анализ действия препарата на отдельные компоненты когнитивных расстройств, проведенный по BCRS, показал, что на статистически значимом уровне проявляется его позитивное

влияние на нарушения концентрации внимания, происходит достоверная редукция нарушений кратковременной памяти, способности к целенаправленной интеллектуальной деятельности, уровень активности и способности к самообслуживанию. Кроме того, обнаруживалась тенденция к редукции нарушений долговременной памяти.

Сопоставляя действие селанка с терапевтическими эффектами других ноотропных препаратов, в том числе с эталонным ноотропным средством пирацетамом, можно полагать, что, вероятно, расстройства долговременной памяти вообще являются наиболее терапевтически устойчивыми к действию ноотропов по сравнению с другими перечисленными выше когнитивными нарушениями [6]. Замедленная и менее выраженная редукция нарушений долговременной памяти у больных с психоорганическим синдромом является общей для действия разных препаратов с ноотропными свойствами. В клинической динамике состояния обращали на себя внимание следующие феномены: редукция истоощаемости при длительном тестировании с исчезновением характерного до начала терапии нарастания ошибок и затруднения понимания при удержании многоступенчатых заданий. Это дополнялось появлением

Таблица 5

Динамика показателей психофизиологического состояния больных при терапии селанком

Психофизиологические показатели	Периоды исследования			
	фон	3-й день	7-й день	14-й день
Время простой двигательной реакции (ВПДР)	0,52 ± 0,28	0,44 ± 0,10	0,39 ± 0,10*	0,38 ± 0,14*
Распределение внимания	4,22 ± 11,21	5,00 ± 11,50	3,99 ± 11,27	4,04 ± 11,26
Объем внимания (ОбВн)	62,44 ± 29,76	47,27 ± 11,77	43,66 ± 16,49*	44,08 ± 11,28*
Устойчивость внимания (УВн)	60,29 ± 23,48	48,96 ± 10,84	40,34 ± 7,39*	43,08 ± 10,63
Реакция выбора	0,71 ± 0,29	0,66 ± 0,25	0,67 ± 0,28	0,68 ± 0,36
% ошибок в реакции выбора (% Рвыб)	23,83 ± 27,85	27,50 ± 29,39	18,25 ± 20,78	18,92 ± 24,42
Объем кратковременной зрительной памяти (ОКЗП)	4,77 ± 1,40	5,15 ± 1,21	4,91 ± 1,09	5,29 ± 1,39
Реакция на движущийся объект (РДО)	19,90 ± 15,43	12,90 ± 16,71	12,81 ± 16,80	10,97 ± 15,58
Доля точных попаданий в цель реакции на движущийся объект (% РДО)	9,33 ± 10,38	13,17 ± 12,64	11,83 ± 12,16	14,75 ± 10,17
Успешность деятельности (УД)	144,50 ± 94,51	177,25 ± 88,61*	197,25 ± 95,46*	212,00 ± 117,23*

Примечание: \* — достоверные изменения по сравнению с исходными показателями (критерий Уилкоксона,  $p \leq 0,05$ ). Показатели приведены в виде  $M \pm \delta$  (где  $M$  — среднее арифметическое,  $\delta$  — стандартное отклонение).



более четкой ориентировки в непосредственном времени, частичным уменьшением отрицательного влияния гетеро- и гомогенной интерференции на воспроизведение (клинико-психологически и по блокам шкалы CCSE), снижением колебаний продуктивности деятельности и увеличением ее уровня, повышением актуализации следов памяти, снижением дефицита в выполнении серийных заданий — улучшением последовательного счета (шкала CCSE). Рельефно проявлялось снижение уровня инертности и уменьшение трудностей переключения с одного вида деятельности на другой, происходило обогащение речевой продукции и речевой инициативы, возрастала дифференцированность описания своего состояния, жалоб, что свидетельствовало о повышении аналитических и синтетических способностей.

Наличие у селанка позитивного влияния на когнитивные функции выявлено также по результатам психофизиологического исследования (табл. 5). На терапии селанком у исследованных больных достаточно отчетливо проявлялась тенденция к увеличению скорости выполнения сенсомоторных реакций (времени простой зрительно-моторной реакции и времени реакции на движущийся объект), что принципиально совпадает с динамикой указанных показателей при применении препаратов стимулирующего типа действия [2]. Наряду с этим отмечалось улучшение параметров внимания (объема и устойчивости). Имелась тенденция к увеличению объема кратковременной зрительной памяти ( $p < 0,1$ ). Особо следует отметить, что увеличение скорости реакции сопровождается улучшением качественных характеристик выполнения заданий (% точных попаданий в РДО, доля ошибок в реакции выбора) в отличие от действия типичных психостимуляторов, проявляющегося в увеличении количества ошибочных решений при возрастании скорости их выполнения [2]. По основным параметрам влияния селанка на психофизиологическое состояние больных с органическим эмоционально-лабильным расстройством наблюдается значительное сходство с действием других препаратов, обладающих ноотропными свойствами [2; 10].

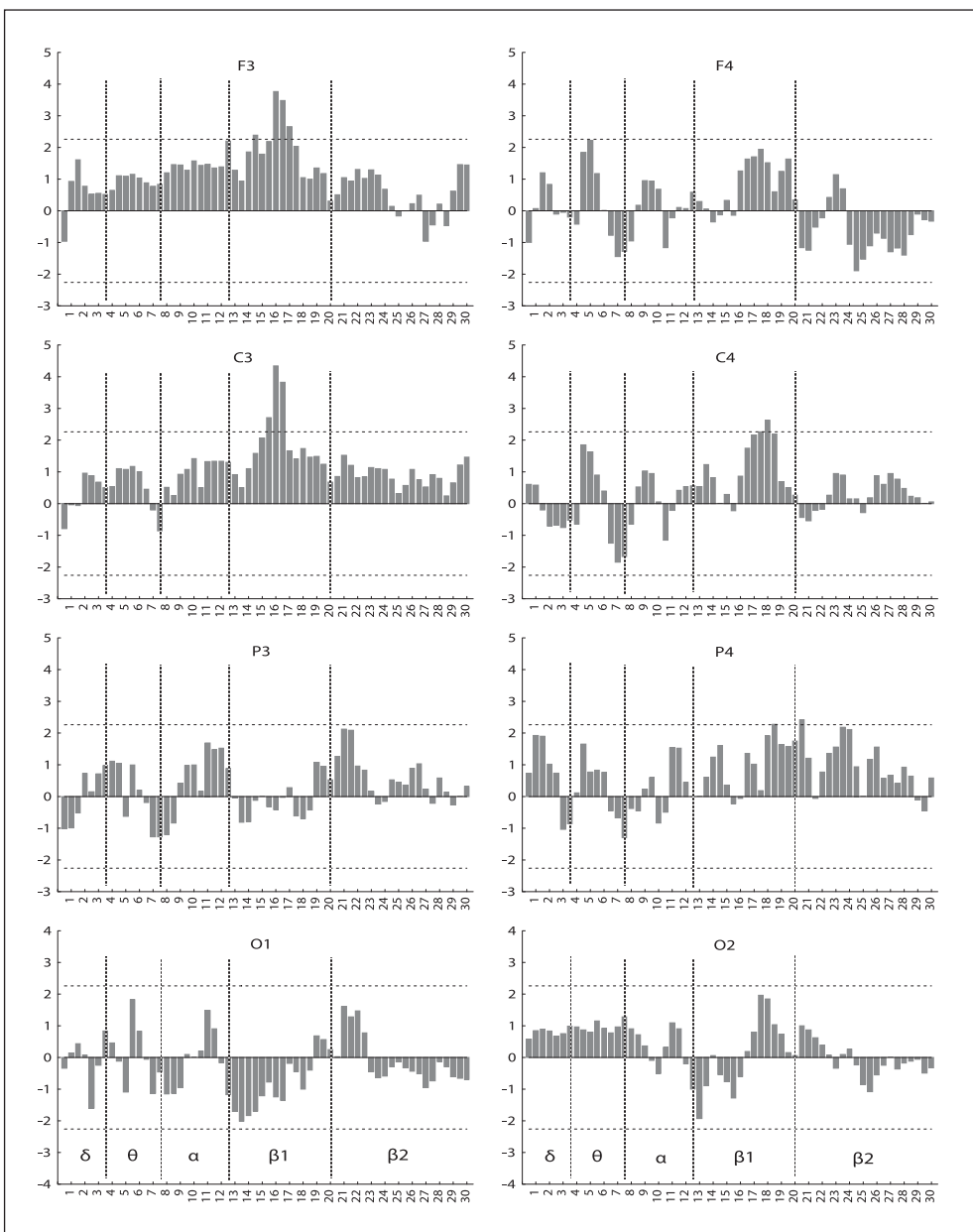
Проведенный фармако-электроэнцефалографический анализ действия селанка не выявил достоверных изменений ЭЭГ в стандартной для фармако-ЭЭГ-исследований психотропных средств правой затылочной области, а также симметричной корковой зоне левого полушария

(рис. 1). Отмечалось усиление и появление достоверных ЭЭГ-реакций в передних отделах мозга, максимально в центральных и фронтальных зонах коры и их отчетливое преобладание в левом полушарии, где они достигали наибольшей выраженности. Частотный паттерн реакций характеризовало усиление бета-1-ритма. Выявленное усиление частот бета-1-ритма с преобладанием реакций в лобных отделах является наиболее характерным ЭЭГ-показателем действия анксиолитиков [3; 13; 17]. В связи с этим полученные в исследовании данные могут свидетельствовать о проявлении анксиолитического действия тестовой дозы селанка у обследованных больных. Наряду с этим прослеживалась тенденция повышения мощности тета-диапазона, средних и высоких частот альфа-ритма в теменных и центральных областях. Тенденция изменений альфа-ритма коррелирует с полученной ранее характеристикой изменения профиля ЭЭГ при применении тестовой дозы селанка у больных с тревожными расстройствами [7]. Эта тенденция подтверждает полученные ранее данные [3; 15; 17] и позволяет предполагать у селанка наличие активирующего компонента действия и свойств когнитивного стимулятора.

Анализ переносимости, безопасности и терапевтической эффективности курсовой терапии селанком проведен на основании оценки терапевтической динамики показателей Шкалы общего клинического впечатления (CGI): выраженности заболевания, общего улучшения, терапевтического эффекта и побочных эффектов, при учете лабораторных данных и особенностей проявлений побочных явлений и их причинных связей с терапией селанком. «Выраженное улучшение» и «заметное улучшение» отмечено соответственно у 33,3 и 40,0% больных, «незначительное улучшение» — у 26,7%.

У исследованных больных действие селанка характеризовалось хорошей переносимостью. У 4 больных (26,6%) к 7-му дню терапии наряду с нарастающим чувством бодрости, активности, приливом энергии отмечалось некоторое ухудшение ночного сна с затруднением засыпания, кратковременным (1–3 дня) усилением беспокойства, которые в последующем (к 14-му дню лечения) спонтанно редуцировались и не возобновлялись при продолжении терапии.

Таким образом, результаты проведенного в клинических условиях исследования позволяют расширить представления о спектре терапевтически значимых характеристик селанка, включающих



**Рис. 1.** ЭЭГ-характеристика действия селанка

Обозначения: по оси абсцисс — частота в Гц, по оси ординат — величина  $T$ -критерия. O1, P3, C3, F3, O2, P4, C4, F4 — затылочное, теменное, центральное, лобное отведения левого и правого полушарий, соответственно  $\delta$ -,  $\theta$ -,  $\alpha$ -,  $\beta 1$ -,  $\beta 2$ -ритмы ЭЭГ. Вертикальные сплошные линии — границы ритмов. Горизонтальные пунктирные линии — уровень 0,05 значимости реакций.

наряду с анксиолитическим и психостимулирующим эффектами ноотропное действие. Несомненно, что анализ лечебных свойств селанка в коротком 2-недельном исследовании является далеко неполным, так как терапевтическое действие препаратов с ноотропными свойствами реализуется при длительном применении. Однако результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии у препарата ноотропных свойств, которые выявляются даже при 2-недельном применении. Представленные в работе данные свидетельствуют о целесообразности

продолжения изучения влияния селанка на нарушения когнитивных функций. Полученные результаты дают возможность предполагать потенциальную перспективность позиционирования селанка в качестве лекарственного препарата, обладающего широким спектром психотропной активности, адекватным для терапии не только психических расстройств с проявлениями тревоги, но и состояний, в структуре которых когнитивные нарушения сочетаются с неврозоподобными расстройствами, в том числе у лиц пожилого возраста.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ашмарин И. П., Стукалов П. В., Ещенко Н. Д. Биохимия мозга. — СПб.: Изд-во СПб. ун-та, 1999.
2. Бенькович Б. И. Психофармакологические препараты и нервная система. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2000. — 510 с.
3. Бочкарев В. К. Фармако-электронцефалографические закономерности клинического действия транквилизаторов: дис.... докт. мед. наук. — М., 1998. — 286 с.
4. Козловская М. М., Семенова Т. П., Медвинская Н. И. и др. Восстановление с помощью гептапептида (аналог тафтсина) когнитивных функций, нарушенных антенатальной гипоксией // Бюлл. эксл. биол. и мед. — 1998. — Т. 125, № 3. — С. 284–294.
5. Левин О. С. Почему не используются возможности современной терапии деменции? // Отчетные материалы заседания общественного экспертного совета по проблеме когнитивных расстройств, Москва, 6 июня 2008. — М., 2009. — С. 3–4.
6. Незнамов Г. Г., Сюняков С. А., Давыдова И. А. и др. «Быстрые» и «медленные» компоненты психотропного действия препаратов с ноотропными свойствами // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. — 2000. — Т. 100, № 6. — С. 33–37.
7. Незнамов Г. Г., Телешова Е. С., Бочкарев В. К. Результаты клинико-фармакологических исследований пептидного препарата селанка в качестве анксиолитического средства // Тер. псих. забол. — 2002. — С. 28–36.
8. Середенин С. Б., Козловская М. М., ЩербакOVA О. В. и др. Сравнительное влияние гептапептида ТП-7 и его лекарственной формы на обучение, память и исследовательское поведение крыс с интактной и разрушенной катехоламинергической системой // Хим. фармацевт. — 1996. — Т. 30, № 5. — С. 12–14.
9. Середенин С. В., Козловская М. М., Бледнов Ю. А. и др. Изучение противотревожного действия аналога эндогенного пептида тафтсина на инбредных мышах с различным фенотипом эмоционально-стрессовой реакции // Журн. высш. нервн. деят. — 1998. — Т. 48, вып. 1. — С. 153–160.
10. Сюняков С. А., Телешова Е. С., Сафарова Т. П. и др. Влияние танакана на психофизиологическое состояние больных с астеническими расстройствами // Мат. межд. научно-практич. симпозиума «Астенические расстройства: терапевтические возможности препарата танакан». — М., 1998. — С. 7.
11. Czabak-Garbacz R., Cygan B., Wolański L. et al. Influence of long-term treatment with tuftsina analogue TP-7 on the anxiety-phobic states and body weight // Pharmacol Rep. — 2006. — Vol. 58, № 4. — P. 562–567.
12. Peptides as drugs: Discovery and development, Hardcover/Ed. Groner B. — 2009. — 242 p.
13. Herrmann W. M., Scharer E. Das pharmakoe EEG und seine bedeutung fur klinische pharmakologie // Klinische Pharmakologie, 4<sup>th</sup> ed./Ed. Kuemmerle H. P., Hitzemberger G. — Munchen: Landsberg, 1986. — P. 1–71.
14. Hökfelt T., Bartfai T., Bloom F. Neuropeptides: opportunities for drug discovery // Lancet Neurology 2003. — Vol. 2. — P. 463–472.
15. Itil T. M., Erlap E., Tsambis E. Central nervous system effects of ginkgo biloba, a plant extract // Am. J. Therapeut. — 1996. — Vol. 3. — P. 63–73.
16. Kozlovskaya M. M. et al. Selank — the novel anxiolytic of peptide nature with the unique range of psychotropic activity // J. Eur. Neuropsychopharmacol. — 2000. — Vol. 10, Suppl. 2. — P. 70–71.
17. Saletu B. Pharmacodynamics and EEG // Advances in Pharmaco-EEG/Eds. Krijzer F., Herrmann W. M. — IPEG, 1996. — P. 187–204.

## Сведения об авторах

Телешова Евгения Сергеевна, к. м. н.

E-mail: eteleshova@mail.ru

Тел.: 8-499-193-88-31, 8-910-455-14-15.

Незнамов Григорий Георгиевич, д. м. н., профессор

Сюняков Тимур Сергеевич, д. м. н. vital-bochkarev@yandex.ru

Бугаева Тамара Павловна, НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН

125315, Москва, 3-й Балтийский пер., д. 8, Тел.: 8-499-151-18-41 (Незнамов Г. Г.).

УДК 612.822.1+577.156.2+155.3

## Когнитивные расстройства в онтогенезе млекопитающих при нарушении пренатального развития

Журавин И. А., Васильев Д. С., Дубровская Н. М., Багрова Д. И., Кочкина Е. Г., Плесева С. А.,  
Туманова Н. Л., Наливаева Н. Н.  
Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И. М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург



ЭБ

В работе обобщены результаты исследований, направленных на выяснение причин и поиск механизмов нарушения когнитивных функций после пренатальной патологии, а также в процессе старения организма. Накопленные данные позволили нам предположить, что изменения когнитивных функций и способности к обучению, наблюдаемые у крыс в процессе старения и после пренатальной гипоксии, могут быть связаны с нарушением пластичности нейронных сетей за счет реорганизации лабильных аксо-шиповых контактов в нервной ткани. В основе формирования таких контактов лежат тонкие механизмы регуляции уровня экспрессии белка синаптоподина, которые могут быть связаны с метаболизмом амилоидного пептида (Аβ) и его предшественника APP (Amyloid Precursor Protein). В наших экспериментах обнаружено, что у взрослых крыс, перенесших пренатальную гипоксию (7% O<sub>2</sub>, 3 часа, E14), и у старых крыс (старше года) наблюдаются нарушения памяти на фоне снижения активности металлопептидаз — амилоид-деградирующих ферментов, регулирующих уровень содержания Аβ, а также уменьшение количества лабильных синаптоподин-позитивных дендритных шипиков в нервной ткани кортикальных отделов мозга. В другой серии экспериментов показано, что введение фосфорамидона — ингибитора амилоид-деградирующих ферментов (неприлизина и эндотелинконвертирующего фермента) — в кору или желудочки мозга взрослых крыс приводит к сопоставимому уменьшению активности металлопептидаз и нарушению памяти. На этих же животных получены данные о снижении количества лабильных синаптоподин-позитивных дендритных шипиков в нейропиле новой коры и гиппокампе мозга, что может указывать на изменение адаптивных свойств нейронных сетей при нарушении амилоидного метаболизма. Таким образом, полученные данные подтверждают нашу гипотезу о том, что одной из причин нарушения функций мозга после пренатальной гипоксии и в процессе старения является изменение активности ферментов, участвующих в метаболизме Аβ, приводящее к снижению количества синаптоподин-позитивных лабильных шипиков и, как следствие, к снижению пластичности нервной системы и ухудшению процесса запоминания.

**Ключевые слова:** память; пренатальная гипоксия; кора мозга; гиппокамп; неприлизин; эндотелинконвертирующий фермент; метаболизм амилоидного пептида; лабильные дендритные шипики; синаптоподин; крыса.

This paper summarizes the results of our recent studies aimed at elucidation of the mechanisms involved in deterioration of memory in rats subjected to prenatal hypoxia or during normal ageing. The data obtained allowed us to suggest that changes in the cognitive functions and learning ability observed in rats in the process of ageing or after prenatal hypoxia could be related to the changes in the plasticity of neuronal networks due to reorganisation of labile axon-spine contacts in the brain. Formation of such contacts is regulated by intricate mechanisms regulating expression of a protein synaptopodin, which are believed to be related to the metabolism of amyloid Aβ peptide and its precursor protein APP. As we demonstrated in our experiments, adult rats subjected to prenatal hypoxia (7% O<sub>2</sub>, 3 hours, E14) and naïve old rats (older than one year) demonstrate memory deficit alongside with decreased activity of amyloid-degrading metallopeptidases, regulating levels of Aβ, and reduced number of labile synaptopodin-positive spines in the nervous tissue of the cortical regions of the brain. In other series of experiments we have demonstrated that injections of phosphoramidon, an inhibitor of neprilysin and its homologue endothelin-converting enzyme, into the brain cortex or ventricles of adult rats lead to a decrease in the activity of the metallopeptidases and disruption of memory. These animals also demonstrated a decrease in the labile synaptopodin-positive dendritic spines in the neuropil of the brain neocortex and hippocampus which can testify to the changes in the adaptive properties of the neuronal networks related to the changes in amyloid metabolism. Thus, the reported data support our hypothesis that one of the reasons for disruption of brain functions after prenatal hypoxia and during ageing can be the changes in the activity of the enzymes participating in Aβ metabolism, which lead to a decrease in the number of synaptopodin-positive labile spines and, as a result, to a decrease in the plasticity of the brain neuronal networks and memory deficit.

**Keywords:** memory; prenatal hypoxia; cortex; hippocampus; neprilysin; endothelin-converting enzyme; metabolism of amyloid peptide; Aβ; labile dendritic spines; synaptopodin; rat.

### ВВЕДЕНИЕ

Известно, что действие патогенных факторов, особенно в ранний период онтогенеза, вызывает существенные изменения в нервной ткани и поведенческих реакциях

и, как следствие, приводит к когнитивному дефициту. В частности, недостаток кислорода в эмбриональный период развития вызывает большой спектр изменений поведенческих реакций, затрагивающих двигательную, эмоциональную, когнитивную

и социальную сферы [4; 6; 7; 12; 13; 21]. При этом гипоксия в определенные периоды эмбриогенеза пагубно влияет на структуру и функции прежде всего и в большей степени коры больших полушарий и гиппокампа мозга животных [4; 5; 21]. Известно, что кора головного мозга и гиппокамп играют ключевую роль в процессах обучения и памяти, а структурно-функциональные нарушения в этих областях мозга могут приводить к когнитивному дефициту. Однако молекулярно-клеточные механизмы взаимосвязи между гипоксией в эмбриональный период, нарушениями структуры нервной ткани и когнитивными дисфункциями остаются пока неясными. Еще нет общепринятого мнения о том, в какой степени и за счет каких механизмов перенесенная гипоксия может привести к нарушению памяти и внимания, а в итоге к повышению риска возникновения необратимых когнитивных нарушений. Понимание молекулярно-клеточных процессов, приводящих к нарушению памяти, необходимо для контроля нормального развития организма и сохранения его жизненных функций в течение длительного времени.

Как было показано в ходе наших исследований, пренатальная гипоксия приводит к компенсируемым изменениям двигательных реакций у крысят и необратимым когнитивным дисфункциям, наблюдаемым у взрослых животных, на фоне отсутствия изменения клеточного состава в коре и гиппокампе [2; 4; 5]. Более того, после пренатальной гипоксии наблюдается уменьшение количества лабильных дендритных шипиков, изменение метаболизма предшественника амилоидного пептида (APP), а также изменение систем трансдукции сигналов [1; 3; 5; 6; 20]. Опираясь на эти данные, мы предположили, что изменения когнитивных функций и способности к обучению, наблюдаемые у крыс в процессе старения и после пренатальной гипоксии, могут быть связаны с нарушением пластичности нейронных сетей за счет реорганизации лабильных аксо-шиповых контактов в нервной ткани. В основе формирования таких контактов лежат механизмы регуляции уровня экспрессии белка синаптоподина, которые связаны с метаболизмом APP [10]. Изменение метаболизма APP сопровождается перестройкой цитоскелета, а также дегенерацией и дисфункцией синапсов. Более того, обнаружено повышенное содержание APP в конусах роста и синаптосомальных фракциях нервной ткани, а также его участие в миграции нейронов.

В последние годы также появляется все большее число работ, в которых исследуется причинно-следственная связь между перенесенной гипоксией и молекулярно-клеточными изменениями в мозге. К числу таких изменений относится нарушение метаболизма конститутивного мембранного белка APP и одного из продуктов его протеолиза — амилоидного пептида (A $\beta$ ). Физиологические функции A $\beta$  пока неясны, но есть данные о том, что он представляет собой физиологически активный пептид, который участвует в процессах долгосрочной клеточной памяти [17]. Тем не менее при определенных условиях накопление A $\beta$  сопровождается гибелью нервных клеток, а гипоксия потенцирует этот процесс [9; 23]. Также пока еще нет общепринятого мнения о том, в какой степени перенесенная гипоксия может привести к повышению риска возникновения необратимых когнитивных нарушений. Существуют данные, свидетельствующие о том, что ишемия и инсульт увеличивают риск возникновения болезни Альцгеймера [16], хотя пока неясно, какие молекулярно-клеточные процессы инициируют развитие этого заболевания.

В ходе раннего постнатального онтогенеза развитие коры, особенно ее ассоциативного комплекса, во многом обусловлено формированием аксо-шиповых контактов апикальных дендритов нейронов кортикальной пластинки с подрастающими афферентами в области маргинальной зоны [18]. Проведенные нами иммуногистохимические исследования впервые показали снижение количества лабильных синаптоподин-позитивных дендритных шипиков в нейрорпиле кортикальных отделов мозга крыс после пренатальной гипоксии [1]. Актинассоциированный белок синаптоподин является одним из белков-маркеров дендритных шипиков [10]. Он тесно связан с актином и некоторыми другими белками цитоскелета дендритного шипика и способен участвовать в его перестройке, сопровождающей образование и ретракцию шипика [8]. В настоящее время одной из основных функций синаптоподина считается его участие в осуществлении пластичности нейронных сетей путем изменения цитоскелета дендритных шипиков. Можно предположить, что наблюдаемое нами снижение числа лабильных синаптоподин-позитивных шипиков после пренатальной гипоксии и в процессе старения указывает на изменение пластичности нервной ткани кортикальных отделов мозга, приводящее к изменению поведения. В связи с этим в данной статье проанализированы

полученные нами данные, позволившие выявить наличие корреляции между изменениями активности металлопептидаз, участвующих в метаболизме Аβ, содержанием белка синаптоподина и нарушением поведения, связанного с реализацией когнитивных функций.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Модель пренатальной гипоксии

На 14-е сутки беременности самок крыс линии Wistar в течение 3 часов подвергали воздействию гипоксии в специальной камере емкостью 100 л, содержащей системы терморегуляции, вентиляции, газового анализа и адсорбции выдыхаемого  $\text{CO}_2$ . В ходе эксперимента содержание кислорода в камере снижали до 7,0% при концентрации углекислоты не более 0,2% и температуре 22 °С. Животных контрольной группы в течение 3 часов оставляли в камере при нормальной концентрации кислорода. После рождения крысята оставались с матерью до месячного возраста, после чего их рассаживали в клетки вивария по четыре особи и содержали в условиях 12-часового светового дня и свободного доступа к воде до определенного условиями эксперимента возраста (3–4 месяца — взрослые, старше года — старые) и использовали для тестирования памяти, биохимических и морфологических исследований.

### Анализ кратковременной памяти

Для анализа кратковременной (рабочей) памяти проводили ежедневное однократное тестирование крыс ( $n = 57$ ) в течение двух недель в двухуровневом 8-лучевом радиальном лабиринте [2]. В двухуровневом лабиринте вход в луч на втором уровне и выход из луча на первом уровне были оборудованы легкими самозахлопывающимися дверцами из плексигласа, открывавшимися в одном направлении. Крысы позволяли выполнить восемь посещений рукавов с кормушками, располагавшимися в конце каждого луча. В качестве пищевого подкрепления использовали шарики массой 35 мг, состоящие из смеси сахарной пудры и крахмала. Повторное посещение луча считали ошибочным и для оценки способности к ориентации вычисляли процент ошибочных посещений.

### Операция и введение ингибиторов

В этой серии экспериментов использовали взрослых крыс контрольной группы (3–4 месяца,  $n = 37$ ), у которых в трех последних циклах ежедневных тренировок (по одной

тренировке в день в течение 10–12 дней) уровень ошибочных побегов в радиальном лабиринте не превышал 3–5%. Таким крысам под нембуталовым наркозом (40 мг/кг, внутривенно) в сенсомоторную кору (на уровне Bregma +0,20;  $L = 3 - 3,5$ ;  $H = 1$  мм [22]) или в желудочки мозга (на уровне Bregma -0,3;  $L = 1,5$ ;  $H = 3,5$  мм [22]) вводили направляющие канюли. После восстановления дооперационного уровня выполнения правильных побегов этим животным с помощью гамильтоновского шприца (*Aldrich Chemical Company*, США) ежедневно вводили 5,9 мкг фосфорамидона (*Sigma*, США) или 2,5 мкг тиорфана (*Sigma*, США) в 1 мл физиологического раствора, в результате чего по теоретическим расчетам конечная концентрация ингибиторов через 60–120 минут на расстоянии 1–2 мм должна была соответствовать  $10^{-3}$  —  $10^{-4}$  М. В контрольных опытах крысам вводили такой же объем физиологического раствора. Контроль за числом правильных побегов осуществляли в результате однократного тестирования через 30, 60 и 120 минут после инъекции, а также на следующие сутки [3].

### Определение активности неприлизина

По достижении заданного условиями эксперимента возраста крыс декапитировали. Мозг извлекали на холоде (4 °С) и выделяли зоны из обоих полушарий, соответствующие сенсомоторной коре и гиппокампу. Взятую ткань мозга очищали от сосудов и гомогенизировали в 50-мМ HEPES-буфере (pH 7,2) при температуре 4 °С. Полученный гомогенат центрифугировали 20 минут при 20000 *g*. Образующийся осадок снова гомогенизировали в 50-мМ HEPES-буфере (pH 7,2). Полученные фракции после определения в них содержания белка по методу Лоури использовали для определения активности неприлизина. В этой части работы использовали материал от пяти животных из каждой группы: взрослые интактные животные (контроль); взрослые крысы, перенесшие пренатальную гипоксию; старые интактные крысы; крысы после введения ингибитора неприлизина. Каждый опыт состоял из четырех параллельных измерений.

Определение активности неприлизина проводили с помощью флуоресцентного метода с использованием флуоригенного синтетического субстрата сукцинил-аланил-аланил-фенилаланил-амидо-4-метилкумарин (АМС) (*Sigma*, США). Реакцию проводили при комнатной температуре и измеряли флуоресценцию высвобождающегося в ходе энзиматической реакции агента с помощью

непрерывной детекции на флуориметре марки *Ascent Fluoroscan (Thermo Scientific, Финляндия)* при длине волны возбуждения 380 нм и эмиссии — 460 нм [3].

#### Методы морфологического исследования

Для исследования нервной ткани коры и гиппокампа часть материала фиксировали погружением в раствор 10%-ного нейтрального формалина на 0,1-М фосфатном буфере (pH 7,4), затем изготавливали срезы на санном замораживающем микротоме MC-2 или криостате *Leica CM 1510S (Leica Microsystems, Германия)*. В качестве криопротектора применяли 18%-ный раствор сахарозы. Другую часть материала перфузировали 4%-ным раствором параформальдегида (pH 7,4). Исследовали нервную ткань коры (на уровне Bregma +0,20 мм [22]) и поля CA1 гиппокампа (на уровне Bregma -3,30 мм [22]) мозга. При иммуногистохимическом исследовании синаптоподина использовали моноклональные антитела к этому белку (SIGMA, разведение 1:1000), выработанные в кролике, визуализацию осуществляли с помощью  $\text{Cu}^3$ -конъюгированных моноклональных вторичных антител против IgG кролика (SIGMA, разведение 1:500), выработанных в козе. Иммунофлуоресцентное исследование выполняли на микроскопе *Leica DMR*, оборудованном конфокальным сканером *Leica TCS SL (Leica Microsystems, Германия)*. Количественные характеристики структуры нервной ткани, окрашенной по методу Ниссля, анализировали с использованием программы анализа изображений

«ВидеоТест-Мастер-Морфология» (ООО «ВидеоТест», СПб., Россия) [1; 5].

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью непараметрических критериев Манна — Уитни и Вилкоксона. Для статистической обработки биохимических данных использовали критерий Стьюдента.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как было показано ранее [2], пренатальная гипоксия приводит к ухудшению процесса выработки инструментального рефлекса и нарушению долговременной памяти у взрослых крыс. При тестировании животных в двухуровневом радиальном лабиринте было обнаружено, что количество ошибочных посещений кормушек возрастало в 3,6 раза ( $p < 0,001$ ) у старых интактных крыс или в 2,9 раза ( $p < 0,01$ ) у взрослых крыс, перенесших пренатальную гипоксию, по сравнению с интактными взрослыми животными контрольной группы. В то же время средняя продолжительность нахождения внутри рукава крыс из разных групп не различалась. Полученные данные свидетельствуют о нарушении кратковременной памяти в процессе старения или после пренатальной гипоксии (рис. 1).

Иммуногистохимическое исследование белка шипикового аппарата синаптоподина позволило оценить среднее количество синаптодин-позитивных шипиков в нейропиле коры и гиппокампа. В коре максимальная плотность расположения синаптодин-позитивных шипиков наблюдалась в молекулярном слое, являющемся

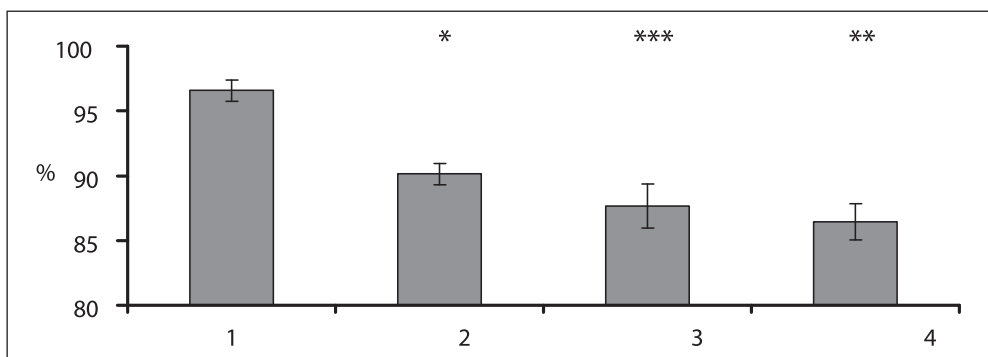


Рис. 1. Изменение кратковременной памяти у крыс при тестировании в двухуровневом 8-лучевом радиальном лабиринте. Ордината — процент (среднее  $\pm$  ошибка среднего) правильных посещений рукавов крысами за 10 дней ежедневных тестирований. 1 — взрослые крысы контрольной группы; 2 — взрослые крысы после пренатальной гипоксии на E14; 3 — старые крысы; 4 — взрослые крысы после введения фосфорамидона. Звездочками обозначены статистически значимые отличия от контроля (\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ , Mann-Whitney test).

важной зоной ассоциативных связей мозга. Наибольшая плотность расположения шипиков в поле CA1 гиппокамп отмечалась в *stratum radiatum-moleculare*. Начиная с 20-х суток в коре и с 30-х — в гиппокампе постнатального онтогенеза у крыс, перенесших гипоксию, было обнаружено статистически значимое снижение среднего количества синаптоподин-позитивных шипиков в этих слоях. Такое различие (снижение на  $23 \pm 9,5\%$ ) сохранялось у взрослых животных (60–90-е сутки). Значительное снижение плотности расположения лабильных синаптоподин-позитивных шипиков наблюдалось также в процессе нормального старения интактных крыс (рис. 2).

У животных, перенесших пренатальную гипоксию, было обнаружено изменение активности амилоиддеградирующей металлопептидазы неприлизина (НЕП) (рис. 3). Активность НЕП снижалась в 1,7 раза по сравнению с контролем (4-месячные интактные крысы). Аналогичные изменения происходили и в процессе старения. У старых интактных крыс активность НЕП в коре была в 2,7 раза ниже по сравнению с активностью, наблюдаемой у взрослых интактных животных. Полученные данные позволяют заключить, что как пренатальная гипоксия, так и процесс старения приводят к изменению активности неприлизина.

Для выяснения возможных механизмов влияния изменения активности металлопептидаз, участвующих в метаболизме Аβ, на когнитивные функции была проведена серия микроинъекций ингибитора неприлизина и эндотелинконвертирующего

ферментов в кору мозга интактных взрослых крыс. После микроинъекций фосфорамидона в кору или желудочки мозга в дозе 5,9 мкг ( $10^{-2}$  М) в 1 мкл физиологического раствора активность НЕП снижалась в 4 раза (рис. 3). Крысы демонстрировали ухудшение кратковременной памяти при тестировании в двухуровневом 8-лучевом лабиринте. Процент ошибочных посещений возрастал в 3,9 раза через 60–120 минут после инъекций по сравнению со значениями, регистрируемыми перед каждым введением (рис. 1). Инъекции тиорфана (специфического ингибитора НЕП) в дозе 2,5 мкг ( $10^{-2}$  М) в 1 мкл физиологического раствора через 30–60 минут приводили к увеличению ( $p < 0,05$ ) процента ошибочных посещений в 4,4 раза. Через сутки после инъекций изменения в поведении животных выявлены не были. Введение физиологического раствора не влияло на количество ошибочных побегов в лабиринте. Не изменялось и среднее время нахождения животного в луче лабиринта после введения исследуемых ингибиторов или физиологического раствора. Следовательно, введение фосфорамидона (ингибитора неприлизина и эндотелинконвертирующего фермента) в мозг крыс приводит к нарушению пространственной памяти без изменения других характеристик поведения.

На этих же крысах (после введения фосфорамидона) получены данные о снижении (на  $18,9 \pm 6,8\%$ ) количества лабильных синаптоподин-позитивных дендритных шипиков в нейропиле новой коры и поля

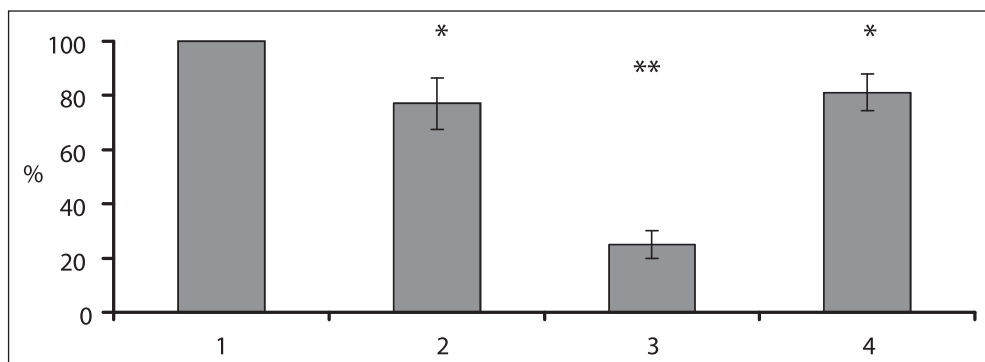


Рис. 2. Изменение плотности синаптоподин-позитивных дендритных шипиков в молекулярном слое новой коры мозга крыс  
Ордината — количество (среднее  $\pm$  ошибка среднего) синаптоподин-позитивных шипиков в процентах на площади  $0,3 \text{ мм}^2$ . За 100% принято количество синаптоподин-позитивных дендритных шипиков в контрольной группе взрослые крысы — 1; группа 2 — взрослые крысы после пренатальной гипоксии на E14; 3 — старые крысы; 4 — взрослые крысы после введения фосфорамидона. Звездочками обозначены статистически значимые отличия от контроля (\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$  для 1 и 2 *t*-test, для 4 Mann-Whitney test). Подсчет проведен по 30 срезам мозга для каждой из 8 крыс в одной группе



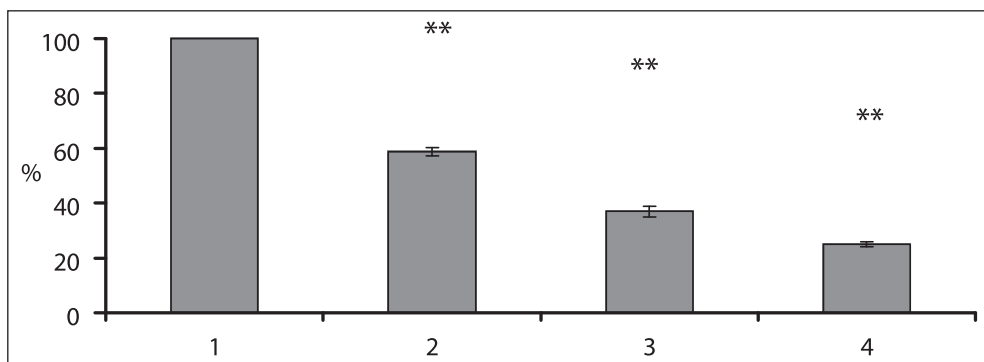


Рис. 3. Активность неприлизина в коре мозга разных групп крыс. За 100% принята активность (усл. ед./мг белка/мин) неприлизина в контрольной группе взрослые крысы — 1; группа 2 — взрослые крысы после пренатальной гипоксии на E14; 3 — старые крысы; 4 — взрослые крысы после введения фосфорамидона. Звездочками обозначены статистически значимые отличия от контроля (\*\* —  $p < 0,01$ , t-test)

CA1 гиппокампа мозга, что может указывать на изменение адаптивных свойств нейронных сетей. При этом после инъекций фосфорамидона на гистологических срезах, окрашенных по методу Ниссля, не обнаружено изменений citoархитектоники и дегенерации нервных клеток в исследуемых отделах мозга (рис. 4).

В целом данные этой работы позволяют утверждать, что дефицит амилоиддеградирующих ферментов, который наблюдается как после пренатальной гипоксии, так и в процессе старения на уровне экспрессии или активности этих ферментов [3; 6; 14; 20], может приводить

к нарушению деятельности нервной системы и поведения в целом на фоне изменения метаболизма амилоидного пептида. Последнее подтверждается данными ряда авторов, наблюдавших накопление амилоидного пептида и его агрегацию в ткани мозга, нарушение синаптической пластичности при дефиците неприлизина [15; 19; 24]. При этом у трансгенных мышей с повышенным содержанием А $\beta$ , используемых в качестве модели болезни Альцгеймера, наблюдается снижение экспрессии генов ряда белков-маркеров синаптической передачи в амилоидсодержащих областях мозга — коре и гиппокампе [11].

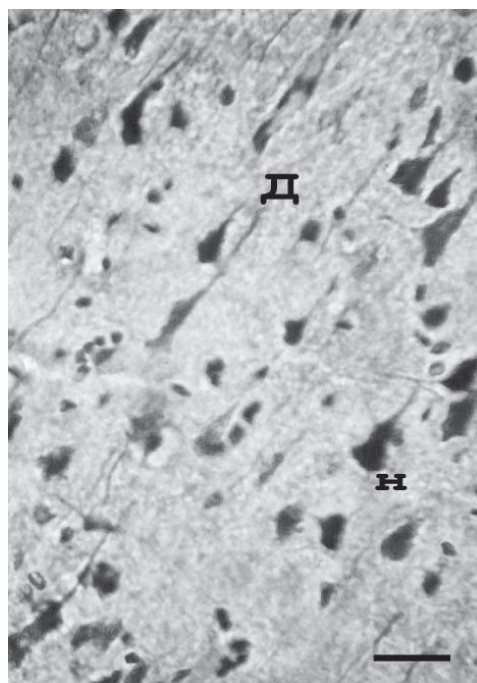
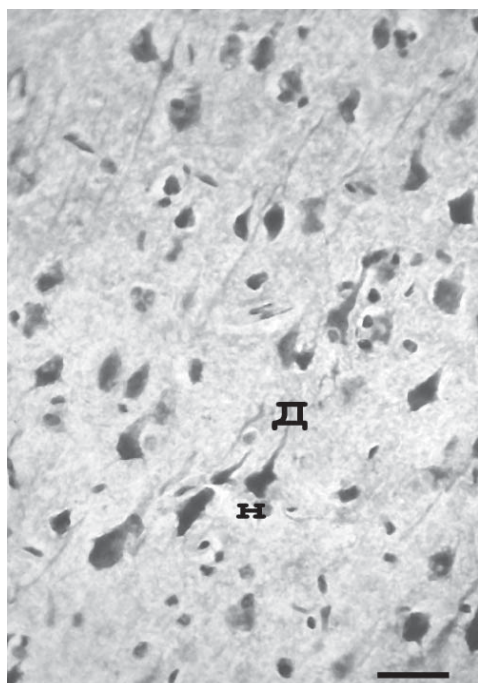


Рис. 4. Участок нервной ткани коры мозга после длительного интракортикального введения физиологического раствора (а) или фосфорамидона (б); н-нейрон, д-дендрит. Масштаб 20 мкм

Одним из таких белков является актин-ассоциированный белок шипикового аппарата синаптоподин. Снижение содержания синаптоподина и экспрессии белков, имеющих пре- и постсинаптическую локализацию, может быть результатом нарушения нормального метаболизма Аβ. Это согласуется с результатами наших морфологических исследований, которые демонстрируют снижение количества синаптоподин-позитивных шипиков в теменной коре старых интактных крыс, а также взрослых крыс, перенесших пренатальную гипоксию [1; 5] или серию *i. c.* инъекций ингибитора амилоиддеградирующих металлопептидаз.

Таким образом, полученные данные подтверждают наше предположение о том, что одной из причин нарушения функций мозга после пренатальной гипоксии и в процессе старения является изменение активности ферментов, участвующих в метаболизме Аβ, приводящее к снижению количества синаптоподин-позитивных лабильных шипиков и, как следствие, к изменению пластичности нервных систем мозга и ухудшению процесса запоминания.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проект 10-04-01156; программы президиума РАН «Фундаментальные науки — медицине».

## ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев Д. С., Туманова Н. Л., Журавин И. А. Изменение нервной ткани новой коры в онтогенезе крыс после гипоксии на разных сроках онтогенеза // Журн. эвол. биох. физиол. — 2008. — Т. 44, №3. — С. 258–266.
2. Дубровская Н. М., Журавин И. А. Онтогенетические особенности поведения крыс, перенесших гипоксию на 14-е или 18-е сутки эмбриогенеза // Журн. высш. нервн. деят. — 2008. — Т. 58, №5. — С. 616–625.
3. Дубровская Н. М., Наливаева Н. Н., Плеснева С. А. и др. Изменение активности амилоид-деградирующих металлопептидаз приводит к нарушению памяти у крыс // Журн. высш. нервн. деят. — 2009. — Т. 59, №5. — С. 630–638.
4. Журавин И. А., Дубровская Н. М., Туманова Н. Л. Постнатальное физиологическое развитие крыс после острой пренатальной гипоксии // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 2003. — Т. 89, №5. — С. 522–532.
5. Журавин И. А., Туманова Н. Л., Васильев Д. С. Изменение адаптивных механизмов мозга в онтогенезе крыс, перенесших пренатальную гипоксию // Докл. Акад. наук. — 2009. — Т. 425, №1. — С. 123–125.
6. Наливаева Н. Н., Журавин И. А., Тернер Э. Дж. Молекулярные основы патогенеза болезни Альцгеймера // Нейродегенеративные заболевания: фундаментальные и прикладные аспекты/под ред. М. В. Угрюмова. — М.: Наука, 2010. — С. 253–285.
7. Трофимов С. С., Островская Р. У., Смольникова Н. М. и др. Коррекция нооглютилом и L-пироглютамин-D-аланин амидом когнитивных нарушений у крыс в результате внутриутробной гипоксии // Эксперим. клин. фармакология. — 1995. — Т. 58, №6 — С. 10–13.
8. Asanuma K., Kim K., Oh J. et al. Synaptopodin regulates the actin-bundling activity of  $\alpha$ -actinin in an isoform-specific manner // J. Clin. Invest. — 2005. — Vol. 115. — P. 1188–1198.
9. De la Monte, S. M., Neely, T. R., Cannon J. et al. Oxidative stress and hypoxia-like injury cause Alzheimer-type molecular abnormalities in central nervous system neurons // Cell Mol. Life. Sci. — 2000. — Vol. 57, №10. — P. 1471–1481.
10. Deller T., Korte M., Chabanis S. et al. Synaptopodin-deficient mice lack a spine apparatus and show deficits in synaptic plasticity // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 2003. — Vol. 100, №18. — P. 10494–10499.
11. Dickey C. A., Loring J. F., Montgomery J. et al. Selectively reduced expression of synaptic plasticity-related genes in amyloid precursor protein + presenilin-1 transgenic mice // J. Neurosci. — 2003. — Vol. 23. — P. 5219–5226.
12. Dubovicky M., Ujhazy E., Kovacovsky P. et al. Effect melatonin on neurobehavioral dysfunctions induced by intrauterine hypoxia in rats // Cent. Eur. J. Public. Health. — 2004. — Vol. 12 — P. 23–25.
13. Golan H., Huleihel M. The effect of prenatal hypoxia on brain development: short- and long-term consequences demonstrated in rodent models // Dev. Sci. — 2006. — Vol. 9, №4. — P. 338–349.
14. Iwata N., Takaki Y., Fukami S. et al. Region-specific reduction of A $\beta$ -degrading endopeptidase, neprilysin, in mouse hippocampus upon aging // J. Neurosci. Res. — 2002. — Vol. 70. — P. 493–500.
15. Huang S. M., Mouri A., Kokubo H. et al. Neprilysin-sensitive synapse-associated amyloid- $\beta$  peptide oligomers impair neuronal plasticity and cognitive function // J. Biol. Chem. — 2006. — Vol. 281. — P. 17941–17951.
16. Kalara R. N. The role of cerebral ischemia in Alzheimer's disease // Neurobiol. Aging. — 2000. — Vol. 21. — P. 321–330.
17. Koudinov A. R., Berezov T. T. Alzheimer's amyloid- $\beta$  (A $\beta$ ) is an essential synaptic protein, not neurotoxic junk // Acta Neurobiol. Exp. — 2004. — Vol. 64. — P. 71–79.
18. Kostovic I., Judas M., Rados M. et al. Laminar organization of the human fetal cerebrum

- revealed by histochemical markers and magnetic resonance imaging // *Cerebral Cortex*. — 2002. — Vol. 12. — P. 536–544.
19. *Mouri A., Zou L. B., Iwata N. et al.* Inhibition of neprilysin by thiorphan (i. c. v.) causes an accumulation of amyloid  $\beta$  and impairment of learning and memory // *Behav. Brain Res.* — 2006. — Vol. 168. — P. 83–91.
  20. *Nalivaeva N. N., Fisk L., Kochkina E. G. et al.* Effect of hypoxia/ischemia and hypoxic preconditioning/reperfusion on expression of some amyloid degrading enzymes // *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* — 2004. — Vol. 1035. — P. 21–33.
  21. *Nyakas C., Buwalda B., Luiten P. D. M.* Hypoxia and brain development // *Prog. Neurobiol.* — 1996. — Vol. 49, №1. — P. 1–51.
  22. *Paxinos G., Watson Ch.* The Rat brain in stereotaxic coordinates. Fourth edition. — San Diego: Academic Press, 1998. — 474 p.
  23. *Peers C., Smith I. F., Boyle J. P. et al.* Remodelling of  $\text{Ca}^{2+}$  homeostasis in type I cortical astrocytes by hypoxia: evidence for association with Alzheimer's disease // *Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 385, №3–4. — P. 285–289.
  24. *Zou L. B., Mouri A., Iwata N. et al.* Inhibition of neprilysin by infusion of thiorphan into the hippocampus causes an accumulation of amyloid  $\beta$  and impairment of learning and memory // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2006. — Vol. 317. — P. 334–340.

**Журавин Игорь Александрович, д. б. н., заведующий лабораторией сравнительной физиологии и патологии центральной нервной системы ИЭФБ РАН.**

**e-mail: zhuravin@iephb.ru**

**Васильев Дмитрий Сергеевич, к. б. н., научный сотрудник, e-mail: vasilyev@bk.ru**

**Дубровская Надежда Михайловна, к. б. н., старший научный сотрудник, e-mail: ndub@iephb.ru**

**Багрова Дарья Игоревна, стажер, студент СПбГУ, e-mail: darushka87@gmail.com**

**Кочкина Е. Г., младший научный сотрудник, e-mail: kochka@ek8755.spb.edu**

**Плеснева Светлана Александровна, д. б. н., ведущий научный сотрудник, e-mail: sveta@iephb.ru**

**Туманова Наталия Леонидовна, к. б. н., ведущий научный сотрудник, e-mail: zhuravin@iephb.ru**

**Наливаева Наталия Николаевна, д. б. н., ведущий научный сотрудник e-mail: nnalivaeva@hotmail.com**

**Учреждение Российской академии наук Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44.**

**Тел. 812-552-3166, факс 812-552-3012.**

УДК 616.899 – 053.9 – 08 + 616. 12 – 008.331.1

**С-реактивный белок и С-пептид  
как маркеры развития сенильной  
деменции**

44

Расин С. М.

Научно-исследовательский институт иммунологии и аллергологии, Полтава, Украина



Определяли уровень С-реактивного белка (СРБ) — известного маркера системного воспаления (СВ) и С-пептида (СП), — отражающего уровень секреции инсулина и инсулинорезистентности (ИР), в крови 39 женщин (средний возраст  $80 \pm 1,3$  года) с начальными явлениями сенильной деменции (СЕД). Показатели сравнивали с контрольной группой из 36 психически здоровых женщин. Обе группы сопоставимы по возрасту и другим дискриминирующим факторам (артериальному давлению, степени ожирения, уровню образования, питания, образу жизни в среднем возрасте). Выявлено повышение уровня СРБ и СП у пациенток с симптомами сенильной деменции. Терапия пиоглитазоном, агонистом ядерных транскрипционных факторов — рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом-гамма (PPAR- $\gamma$ ), — в течение 16–17 недель приводит к существенному снижению содержания СРБ и СП в крови и улучшению когнитивных функций по данным теста MMSE. Полученные результаты являются свидетельством возможности использования содержания СРБ и СП в качестве маркеров СВ и ИР в процессе развития СЕД, а также обосновывают правомерность коррекции когнитивных дисфункций агонистами PPAR- $\gamma$ .

Ключевые слова: сенильная деменция; С-реактивный белок; С-пептид; инсулинорезистентность; рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом-гамма (PPAR- $\gamma$ ); пиоглитазон.

Levels of C-reactive protein (CRP) — the marker of systemic inflammation (SI) and C-peptide (CP) — the marker reflecting the level of secretion of insulin and insulin resistance (IR) in blood. The levels of CRP and CP are elevated in a cohort of 39 women aged  $80 \pm 1.3$  years. The cohort demonstrates initial stages of the Senile Dementia (SED). The cohort was compared to a control group of 36 women, identical to the cohort studied by all discriminating factors (arterial blood pressure, obesity level, education level, lifestyle). Therapy with pioglitazone, agonist of nuclear transcription factors — peroxysome proliferation-activated receptors, (PPAR $\gamma$ ), resulted in the substantial decline of CRP and CP in blood, during 16–17 weeks of treatment, and improvement of cognitive functioning compared to the data of the initial MMSE taken. It proves possibility of the measurement of CRP and CP levels as markers of the development of SI and IR. The study demonstrates CRP and CP role in the process of the SED development and the correction of cognitive dysfunctions by the PPAR $\gamma$  agonist type drugs.

Keywords: senile dementia C-reactive protein; C-peptide; insulinresistensy; peroxysome proliferation-activated receptors (PPAR- $\gamma$ ); pioglitazone.

В литературе № 7 не понятная ссылка: нет выходных данных

В последние годы активно дебатировается концепция о роли системного воспаления (СВ) и индуцируемой им инсулинорезистентности (ИР) в развитии и прогрессировании сенильной деменции (СЕД) [4–8; 10]. Известно, что увеличение продукции цитокинов воспаления, таких как интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-альфа, блокирует сигнальные пути инсулина на пострецепторном уровне, что приводит к развитию инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии, а при снижении функции островков — к развитию сахарного диабета 2-го типа. В этом аспекте в значительной степени стираются различия между двумя ведущими типами деменции: альцгеймеровского типа (ДАТ) и сосудистой (цереброваскулярной) деменцией [7], поскольку ведущая роль СВ и ИР в этиопатогенезе атеросклероза хорошо известна. Сочетанные проявления этих двух видов нейропатологии составляют

до 80% всех случаев СЕД. Более того, эта концепция сближает патогенез ДАТ с закономерностями этиопатогенеза ведущих болезней пожилого и старческого возраста: атеросклероза, артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа (СД2), в основе которых, по современным данным, также лежат СВ и ИР [3].

Наиболее известным маркером СВ считается повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), который, как известно, синтезируется в печени под контролем интерлейкина-6, продуцируемого макрофагами. Изучение уровня СРБ используется для прогноза риска развития и течения инфаркта миокарда [13]. Для диагностики ранних стадий ИР необходимо установить повышение секреции инсулина на фоне эугликемии или гипергликемии. Концентрация инсулина в крови подвергается быстрым изменениям и определяется с трудом. В молекуле проинсулина между альфа- и бета-цепями

находится фрагмент, состоящий из 31 аминокислотного остатка, — так называемый соединительный пептид, или С-пептид (СП), отщепляющийся при секреции инсулина. Инсулин и СП секретируются в кровь в эквивалентных количествах. Определение концентрации СП, таким образом, позволяет оценить уровень секреции инсулина. Гиперсекреция инсулина является начальным явлением ИР. ИР при сниженной функции бета-клеток приводит к развитию сахарного диабета 2-го типа.

Установлено, что агонисты ядерных транскрипционных факторов (ЯТФ) — рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом-гамма (PPAR- $\gamma$ ), — снижают уровень СВ и ИР [3] и, по некоторым предварительным данным, позитивно влияют на когнитивные функции [4; 11]. ЯТФ — это группа внутриядерных белков, непосредственно контактирующих с ДНК, которые управляют транскрипцией многих генов, выполняя своего рода диспетчерскую роль [3]. PPAR- $\gamma$  являются антагонистами провоспалительных ЯТФ, именуемых ядерные факторы каппа-В (NF- $\kappa$ B). К активации этих факторов приводят любые стрессорные воздействия на организм человека, которые могут быть триггерами развития деменции [3; 16].

Цель работы — сравнить содержание СРБ и СП в крови женщин старческого возраста с начальными явлениями СЕД и психически здоровых женщин того же возраста и исследовать влияние терапии агонистом PPAR- $\gamma$  — пиоглитазоном — на эти показатели и когнитивные функции.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

С целью диагностики СЕД обследовали 182 женщин 75–102 лет (средний возраст  $84 \pm 0,09$  года), находящиеся на протяжении 1–11 лет в Горбаневском гериатрическом пансионате (Полтава, Украина). Диагностика СЕД осуществлялась в соответствии с критериями МКБ-10 для болезни Альцгеймера 1-го типа согласно рекомендациям НЦПЗ РАМН [1]. Использовались стандартный анализ когнитивного функционирования с оценкой по шкалам CDR и GDS и психометрическое тестирование (MMSE и тест рисования часов). Условием включения в исследование было также подписание информированного согласия проживающих в пансионате.

В основную группу вошли 50 женщин с установленным диагнозом начального

этапа СЕД (средний возраст  $83 \pm 1,1$  года; CDR-1; GDS-4). Все пациентки обследованы терапевтом и при необходимости другими специалистами для установления сопутствующих заболеваний. Проведены клиническое и биохимическое лабораторное обследование, магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ) в комплексном исследовании неврологом для исключения различных форм деменции неальцгеймеровского типа. Поскольку все обследованные женщины страдали легкой или среднетяжелой артериальной гипертензией (АГ) с показателями АД 140–180/90–110 мм рт. ст., а при МРТ отмечалась легкая степень поражения белого вещества мозга в форме расширения периваскулярных пространств и лейкоараиоза, у них нельзя было полностью исключить сосудистый компонент деменции. При этом лица с тяжелой АГ, перенесшие инсульты или страдающие тяжелой АГ (АД > 180/110, частые кризы, необходимость многокомпонентной гипотензивной терапии), в исследование не включались. Таким образом, состояние обследованных пациенток не отвечало полностью критериям «сосудистой деменции», в частности предусмотренным тестом Хачинского, а более соответствовало диагнозу смешанной деменции, то есть болезни Альцгеймера, сочетанной с церебральным атеросклерозом (F00.2, МКБ-10). При этом согласно существующим рекомендациям [2] были исключены другие возможные причины деменции, депрессивная псевдодеменция и делирий.

В качестве контрольной группы исследовали 36 женщин ( $81 \pm 1,0$  года) из общей когорты. Уровень когнитивного снижения у них не выходил за рамки нормального старения и определялся преимущественно легкими дисмнемическими нарушениями [1]. Необходимо отметить высокую однородность всей исследованной группы женщин по всем дискриминирующим факторам развития деменции: полу, возрасту, уровню образования, характеру питания, условиям жизни как в пансионате, так и до него, а также по частоте сопутствующей соматической патологии, показателям артериального давления. Все обследованные, в прошлом малоквалифицированные работники сельского хозяйства, как правило, одиночки в старости.

Образцы крови из локтевой вены забиралась с 8 до 10 часов утра в центрифужные пробирки. Уровень СРБ в крови определяли модифицированной тестовой системой «СРБ-латекс» (фирма «Биоконт», Харьков),

позволяющей определять концентрации СРБ от 3 мг/л. СП определялся в сыворотке крови иммуноферментным методом с помощью наборов реактивов фирмы *Bergru* (США) и иммуноферментного анализатора *Stat-Fax 303* (США). Эти исследования выполнены в лаборатории Института проблем иммунологии и генетики (Полтава, Украина) (директор — профессор И. П. Кайдашев). Глюкоза капиллярной крови определялась стандартным методом. Произведение уровня СП в мкг/л на содержание глюкозы натощак в ммоль/л, деленное на 10, мы называем индексом инсулинорезистентности (ИРИ).

20 женщин из основной группы получали профилактическую терапию пиоглитазоном («Пиоглар» фирмы «Рэнбакси», Индия) по 30 мг в сутки в течение 16–17 недель. Других медикаментов, кроме таблеток «Каптоприл 12,5–25 мг» для коррекции АД, больные не получали. Пиоглитазон (ПГ) является агонистом (активатором) ядерных транскрипционных факторов — PPAR- $\gamma$ . Он широко применяется для лечения сахарного диабета 2-го типа. Гипогликемизирующий эффект ПГ, как и других агонистов PPAR- $\gamma$ , связан с его способностью преодолевать ИР. Показанием для назначения этого препарата служило наличие у женщин метаболического синдрома и ИР, о чем свидетельствовали данные антропометрических измерений и определения содержания липидов в крови наряду с повышенным уровнем С-пептида. У 6 больных в этой группе был сахарный диабет 2-го типа [3].

Статистическая обработка результатов исследований проводилась на персональном компьютере с использованием лицензированной статистической программы «Статистика», США (*Statist. 4\_5*). Достоверность различий в количественных показателях после установления нормальности распределения оценивали с помощью *t*-критерия. Непараметрические данные оценивались по критерию  $\chi^2$  точным методом Фишера, корреляция по коэффициенту *r*. Различия считались неслучайными при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Содержание СРБ в крови 39 женщин 75–92 лет (средний возраст  $80 \pm 1,3$  года) с начальными явлениями сенильной деменции сравнили с аналогичным показателем у 36 психически здоровых женщин ( $81 \pm 1,0$  года) из контрольной группы. СРБ оказался повышенным (более 3 мг/л) у 24 из 39 больных СЕД и у 12 из 36 в контрольной

группе ( $\chi^2 = 5,5, p < 0,048$ ). При этом среднее содержание СРБ в группе СЕД было на 14% выше ( $6,2 \pm 0,41$  мг/л), чем в контрольной группе ( $5,3 \pm 0,12, p < 0,021$ ). Это свидетельствует о более выраженном системном воспалении и ИР у женщин с явлениями СЕД, чем в аналогичной группе психически здоровых женщин.

После лечения 20 женщин пиоглитазоном среднегрупповое содержание СРБ снизилось с  $6,5 \pm 0,42$  до  $4,3 \pm 0,21$  ( $p < 0,05$ ), что явилось подтверждением противовоспалительного эффекта пиоглитазона. Аналогичные результаты получены при изучении содержания С-пептида (СП) и индекса инсулинорезистентности (ИРИ). У лиц с явлениями СЕД изначально содержание СП было на 25%, а ИРИ — в 1,9 раза выше, чем в контрольной группе. После лечения пиоглитазоном содержание С-пептида снизилось с  $3,8 \pm 0,41$  до  $1,8 \pm 0,51$  мкг/л ( $p < 0,03$ ), ИРИ — с  $1,8 \pm 0,36$  до  $0,79 \pm 0,26$  ( $p < 0,02$ ). Это свидетельствует о снижении уровня ИР при приеме пиоглитазона.

О связи описанных показателей с состоянием высшей нервной деятельности женщин свидетельствуют результаты клинических наблюдений. В группе пациенток, получавших пиоглитазон, было отмечено уменьшение числа обращений за медицинской помощью. В течение последних двух месяцев приема препарата 20 больных этой группы обратились за медицинской помощью 38 раз, тогда как 22 пациентки, не получавшие пиоглитазон (ПГ), обращались 97 раз ( $\chi^2 = 8,8, p < 0,01$ ). Также было отмечено более ровное, спокойное поведение больных на терапии ПГ. Ни одна пациентка из группы, находящейся на ПГ-терапии, не перешла в группу с более тяжелыми когнитивными нарушениями, тогда как из 22 больных, не получавших терапии, у трех когнитивное снижение достигло стадии умеренно выраженной деменции (CDR — 2,0; GDS — 4,0). У одной из больных этой группы когнитивное снижение быстро нарастало, пациентка умерла при явлениях острой сердечной недостаточности.

Для более тщательного контроля когнитивных нарушений, помимо описанных выше методов клинко-психопатологического, психиатрического и психометрического анализа, использовали 70-балльную шкалу альцгеймеровской ассоциации ADAS-cog. Оценка когнитивного статуса проводилась до лечения, через 8–9 и 16–17 недель, а также через 8 недель после окончания лечения. Динамика теста ADAS-cog представлена в *табл. 1*. Все результаты оценивались

Таблица 1

Динамика психометрических данных по шкале ADAS-cog у больных СЕД в процессе лечения пиоглитазоном (ПГ)

Показатель ADAS-cog/группа	n	До лечения	8–9 недель	16–17 недель	8 недель после окончания лечения
Лечение ПГ	20	51 ± 4,3	50 ± 2,3	50 ± 5,4	50 ± 5,3
Без терапии ПГ	22	48 ± 5,2	43 ± 3,3	40 ± 3,3	36 ± 2,3
p		> 0,5	> 0,5	< 0,1	< 0,1

статистически методом попарно связанных вариант.

Эти данные свидетельствуют о стабилизации когнитивного дефекта в группе женщин, получавших терапию пиоглитазоном, тогда как в аналогичной по всем показателям контрольной группе отмечается прогрессирующее снижение.

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Одной из целей данного исследования, помимо получения новых фактических данных, было привлечь внимание отечественных (в широком плане) психиатров к пока еще мало изученным аспектам патогенеза деменции, а именно роли системного вялотекущего воспаления и индуцируемой им инсулинорезистентности в ее развитии.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что состояние высших психических функций неким образом связано с процессами системного воспаления и инсулинорезистентности. Анализ данных литературы свидетельствует о том, что эта связь отражает динамические тенденции развития патологии. О связи повышенного уровня СРБ с развитием когнитивных нарушений свидетельствует большое количество исследований. В комментариях к исследованию роли СРБ в возникновении деменции J. Roger [14] указывает, что через 21–28 лет в когорте из 3734 японоамериканцев у 214 была диагностирована деменция и 838 служили контрольной группой. Лица с уровнем СРБ в трех верхних квартилях имели в 3 раза больший риск развития деменции, чем лица в нижнем квартиле. В другом исследовании [9] 97 женщин 60–70 лет исследованы до и через 12 лет. Установлена корреляция исходного высокого содержания СРБ с ухудшением памяти через 12 лет. Указывается на корреляцию СРБ с нарушением памяти [13], с общим когнитивным снижением [16], с сосудистой деменцией, в том числе в 25-летнем наблюдении [6].

При 10-летнем проспективном исследовании 1117 медсестер (все женщины) найдено, что высокий уровень С-пептида до начала исследования ассоциирован с более выраженным когнитивным снижением спустя 10 лет [12].

Таким образом, повышенный уровень СРБ и ИРИ, по-видимому, отражает риск развития деменции в не меньшей степени, чем одномоментная оценка состояния когнитивных функций больных. Полученные данные, хотя и не являются проспективными наблюдениями, все же свидетельствуют о более высоком уровне СРБ и СП, а следовательно, СВ и ИР у лиц с когнитивными нарушениями, чем в аналогичной по всем дискриминирующим факторам группе лиц без явных когнитивных нарушений, и, таким образом, могут служить дополнительными объективными показателями тенденции развития когнитивного снижения.

Причиной ИР, по имеющимся данным, является повышенная продукция цитокинов воспаления клетками мононуклеарной макрофагальной системы [4]. В мозге это астроциты и клетки микроглии. Показано, что в процессе развития деменции играет роль как системная ИР (сахарный диабет 2-го типа) [10], так и локальная, внутримозговая ИР, названная автором одного исследования «сахарным диабетом 3-го типа» [5]. Причиной СВ часто является ожирение, что связывает СЕД с метаболическим синдромом [3].

Таким образом, как полученные в данной работе результаты, так и данные проспективных исследований свидетельствуют о том, что СРБ и СП как показатели СВ и ИР могут служить маркерами риска развития СЕД.

Эти данные указывают на новые пути профилактики и лечения СЕД путем применения как немедикаментозных, так и медикаментозных средств подавления СВ и ИР. Немедикаментозная профилактика деменции должна начинаться в среднем возрасте, а еще лучше в молодости, и девизом ее является: «Все, что хорошо для сердца,

хорошо и для мозга», так как установлено, что регулярная физическая активность и поддержание нормальной массы тела являются средствами, препятствующими стрессорным нарушениям метаболизма. Изучение СРБ и СП может подсказать необходимость коррекции образа жизни или медикаментозного вмешательства в течение СВ и ИР путем применения средств, подобных пиоглитазону.

### Выводы

1) У восьмидесятилетних женщин с начальными явлениями сенильной деменции отмечен более высокий уровень С-реактивного белка, С-пептида и индекса инсулинорезистентности по сравнению

с группой, аналогичной по полу, возрасту и другим дискриминирующим факторам (артериальному давлению, степени ожирения, уровню образования, питания, образу жизни).

2) Терапия пиоглитазоном, агонистом ядерных транскрипционных факторов — рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом-гамма (PPAR- $\gamma$ ), — в течение 16–17 недель приводит к существенному снижению содержания С-реактивного белка, С-пептида и ИРИ, а также стабилизации когнитивного дефекта.

3) С-реактивный белок и С-пептид, так же как показатели системного воспаления и инсулинорезистентности, могут рассматриваться в качестве маркеров риска развития когнитивного снижения.

### ЛИТЕРАТУРА

4. Гаврилова С. Болезнь Альцгеймера: диагностика и лечение // Врач. — М., 2004. — № 6. — С. 22–26.
5. Подкорытов В.С. Проблема депрессий в общесоматической практике // Архів психіатрії. — 2003. — Т. 9, № 1. — С. 69–71.
6. Расин А.М., Кайдашев И.П., Расин М.С. Peroxisom proliferator-activating receptors and their role in systemic inflammation, atherogenesis, arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease (review of literature) // Український терапевтичний журн. — 2006. — № 2. — С. 100–108.
7. Combs C. K., Johnson D. E., Karlo J. C. et al. Inflammatory mechanisms in Alzheimer's disease: inhibition of  $\beta$ -amyloid-stimulated proinflammatory responses and neurotoxicity by PPAR- $\gamma$  agonists // J. Neurosci. — 2000. — Vol. 20, № 2. — P. 558–567.
8. De la Monte S. M., Wand S. M. Molecular indices of oxidative stress and mitochondrial dysfunction occur early and often progress with severity of Alzheimer's Disease // J. Alzheimer's Disease. — 2006. — Vol. 9, № 2. — P. 167–181.
9. Engelhart M. J., Geerlings M. I., Meijer J. et al. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: the Rotterdam study // Arch. Neurol. — 2004. — Vol. 61. — P. 6.
10. Graft S. Insulin resistance syndrome and Alzheimer disease: Pathophysiologic mechanisms and therapeutic implications // Alzheimer
11. Henri R. C., Gin J.-P. Metabolic syndrome and risk for incident Alzheimer's disease or vascular dementia // Diabetes Care. — 2009. — Vol. 32, № 1. — P. 169–174.
12. Komulainen P., Lakka T. A., Kivipelto M. Serum high sensitivity C-reactive protein and cognitive function in elderly women // Age and Ageing Advance Access published online on May 30, 2007 Age and Ageing, doi: 10.1093/ageing/afm051.
13. Luchsinger J. A. Adiposity, hyperinsulinemia, diabetes and Alzheimer's disease. An epidemiological perspective // Eur. J. Pharmacol. — 2008. — Vol. 585, № 1. — P. 119–129.
14. Maeshiba Y., Kiyota K., Yamashita H. et al. Disposition of the new antidiabetic agent pioglitazone in rats, dogs, and monkeys // Arzneimittel-Forschung. — 1997. — Vol. 47, № 1. — P. 29–35.
15. Okereke O., Pollak M. N. Plasma c-peptide levels and rates of cognitive decline in older, community-dwelling women without diabetes // Psychoneuroendocrinology. — 2008. — Vol. 33, № 4. — P. 455–461.
16. Ridker P. M., Hennekens C. H., Buring J. E. et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342. — P. 836–843.
17. Roger J. High-sensitivity C-reactive protein: An early marker of Alzheimer's? // J. Watch Neurology. — 2002. — № 11.
18. Tobinick A. Inflammatory markers and the risk of Alzheimer disease: the Framingham study // Neurology. — 2008. — Vol. 70. — P. 1222–1223.
19. Wyss-Coray T. Inflammation in Alzheimer disease: driving force, bystander or beneficial response? // Nature Med. — 2006. — Vol. 12. — P. 1005–1015.

Расин Семен Михайлович, врач-психиатр, научный сотрудник Института иммунологии и аллергологии (Полтава, Украина), внештатный научный сотрудник Института неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, магистр университета Беркли (Калифорния, США)



Тезисы конференции<sup>1)</sup>**ЭЭГ-показатели как предикторы эффективности ноотропной терапии***Мельникова Т. С.<sup>1</sup>, Рогачева Т. А.<sup>1</sup>, Лапин И. А.<sup>1</sup>, Краснослободцева Л. А.<sup>2</sup>*<sup>1</sup> *Московский НИИ психиатрии Росздрава, Москва*<sup>2</sup> *Российский государственный медицинский университет Росздрава*

*Цель исследования:* Выяснение динамики основных характеристик ЭЭГ под влиянием нейрометаболических стимуляторов.

*Материал и методы исследования.* Обследовано 37 пациентов с органической церебральной патологией. Использовались электроэнцефалографический, экспериментально-психологический, статистический методы исследования.

*Результаты исследования.* Нейрофизиологическая динамика, обусловленная действием ноотропной терапии, свидетельствует о нормализации структуры ЭЭГ в виде усиления основного ритма, усиления ипси- и контрлатеральных связей по альфа-ритму. Вызванные терапией изменения электрофизиологических параметров в ряде случаев наступают раньше, чем развиваются перестройки клинической симптоматики. Так, мнемотропный эффект по результатам психологического исследования наступал не ранее 30-го дня терапии,

в то время как диффузное снижение дельта-ритма во всех отведениях со статистически достоверным акцентом в правой височной области было отмечено уже в первые часы после приема препарата. В свою очередь, выявленные взаимозависимые перестройки клинической симптоматики и ЭЭГ-данных, указывающих на снижение СМ дельта-ритма, прослеживаемого на всех этапах приема ноотропной терапии, позволяют подтвердить положение о том, что дельта-ритм имеет негативное влияние на формирование следовых процессов памяти.

*Выводы.* Динамическое ЭЭГ-исследование в ходе ноотропной терапии может служить предиктором эффективности лечения когнитивных расстройств у больных с органической церебральной патологией. Целесообразно дальнейшее изучение нейрофизиологических механизмов формирования мнестических нарушений у лиц с данной патологией.

**Функциональное состояние вегетативной регуляции при гинекологической патологии, коморбидной с тревожно-депрессивными расстройствами***Насырова Р. Ф.<sup>1</sup>, Куприянова И. Е.<sup>1</sup>, Сотникова Л. С.<sup>2</sup>, Новицкий В. В.<sup>2</sup>*<sup>1</sup> *НИИ психического здоровья СО РАМН*<sup>2</sup> *Сибирский государственный медицинский университет, Томск*

Исследование функционального состояния систем адаптации при психических нарушениях, сопровождающих гинекологическую патологию, представляет несомненную практическую значимость.

Обследовано 50 женщин (средний возраст  $35,4 \pm 1,2$  года), страдающих эндометриозом, с использованием шкал оценки уровня тревоги (HAS) и депрессии (HADS) Гамильтона. Изучение состояния вегетативной нервной системы проводили на основании анализа вариабельности сердечного

ритма с помощью комплекса «ВНС-Микро» («Нейрософт», г. Иваново). Результаты обрабатывали с использованием стандартного пакета программ *Statistica* (версия 8.0).

У 78% обследуемых была выявлена депрессивная симптоматика (в среднем  $11,8 \pm 1,2$  балла по HADS). Средний групповой показатель свидетельствовал о преобладании умеренного уровня тревоги ( $21,2 \pm 1,7$  балла по HAS). Исследование вариабельности ритма сердца продемонстрировало снижение текущего функционального

<sup>1)</sup> Авторы тезисов несут ответственность за содержание и оформление тезисов.

состояния ( $TP = 1248,5 \pm 204,7 \text{ мс}^2/\text{Гц}$ ;  $p < 0,01$ ), избыточную активацию симпатико-адреналовой системы (отношение  $LF/HF = 2,12 \pm 0,18 \text{ мс}^2/\text{Гц}$ ;  $p < 0,01$ ) и уменьшение парасимпатических влияний ( $HF = 331,2 \pm 42,1 \text{ мс}^2/\text{Гц}$ ;  $p < 0,01$ ), что свидетельствует о значительном напряжении регуляторных систем и критическом состоянии адаптационных механизмов.

Выявленная зависимость между психопатологическими проявлениями

и вегетативными нарушениями представляет определенный интерес в плане прогнозирования клинического течения гинекологической патологии, коморбидной с тревожно-депрессивными расстройствами, а также осуществления последующего контроля проводимой терапии.

*Исследование выполнено в рамках гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых (№ гранта МК-3743.2008.7).*

### **Иммунофизиологические критерии прогноза течения аддиктивных и аффективных расстройств**

*Невидимова Т. И., Бохан Н. А., Симуткин Г. Г., Найденова Н. Н., Батухтина Е. И., Коконова Д. Н., Хижченко М. Ю.  
НИИ психического здоровья СО РАМН, Томск*

Общность патофизиологических механизмов депрессии и зависимого поведения широко обсуждается в литературе. Нами изучена сопряженность сенсорной уязвимости с иммунологическими отклонениями при аддиктивных и аффективных расстройствах.

Клинико-анамнестическим и психофизиологическим методом с тестированием обоняния, вкуса, болевой чувствительности обследовано около 800 пациентов и лиц групп сравнения. Половина из них обследована также лабораторными методиками (фенотипирование иммунокомпетентных клеток, изучение продукции цитокинов и гормонов, оценка обмена железа).

Значимым для повышения риска формирования зависимого поведения является сочетание пикацизма (F98.3) с признаками иммунологической недостаточности, отсутствием аверсивных реакций на вкусовые и обонятельные раздражители. Аддикты

с признаками пикацизма характеризуются максимальным содержанием ферритина и минимальным уровнем  $CD71^+$ -лимфоцитов, обратно коррелирующим с уровнем интерлейкина-6. Острый период депрессивного состояния сопровождается сниженной вкусовой чувствительностью, повышающейся в процессе лечения. При исследовании порогов болевой чувствительности установлена их взаимосвязь с динамикой алгии при депрессии.

Разработана модель с использованием клинико-иммунофизиологических предикторов, позволяющая прогнозировать риск возникновения первичного патологического влечения к психоактивным веществам с точностью 85%. Динамика сенсорных и иммунологических реакций связана с уровнем депрессии и тревожности, что может быть использовано для объективизации оценки эффективности терапии коморбидных депрессивных и аддиктивных расстройств.

### **Клинико-иммунологические критерии прогноза затяжного течения посттравматических стрессовых расстройств**

*Никитина В. Б., Ветлугина Т. П., Епанчинцева Е. М., Семке В. Я.  
НИИ психического здоровья СО РАМН, Томск*

Различные стрессовые ситуации и экстремальные воздействия ведут, с одной стороны, к дисбалансу иммунной системы и ослаблению механизмов иммунной защиты, формированию вторичной иммунной недостаточности (ВИН), с другой — к дестабилизации психических функций организма.

Проведено клинико-иммунологическое обследование 96 мужчин — участников боевых действий на Кавказе с посттравматическими стрессовыми расстройствами (ПТСР). По типу течения и длительности

заболевания пациенты были разделены на две группы: первая — остро-подострое течение ПТСР, длительность заболевания до 3 лет (46 человек); вторая группа — затяжное течение ПТСР, длительность заболевания более 3 лет (50 человек).

В результате исследования клинические признаки ВИН выявлены у 58,6% обследованных 1-й группы и у 78,6% — 2-й группы; сопутствующая соматическая патология — в 63,2 и 100%; травмы и контузии с явлениями сотрясения головного мозга в анамнезе — в 59,0 и 39,5% случаев

соответственно. Установлены значимые различия между параметрами иммунитета в обследованных группах. Иммунный статус комбатантов с затяжным течением ПТСР по сравнению с 1-й группой характеризовался более низкими значениями количества Т-лимфоцитов — CD3<sup>+</sup>-фенотипа ( $p < 0,05$ ), натуральных киллеров — CD16<sup>+</sup>-фенотипа ( $p < 0,05$ ); более высокими значениями количества В-лимфоцитов и активированных Т-лимфоцитов HLADR<sup>+</sup>-фенотипа

( $p < 0,05$ ), уровня циркулирующих иммунных комплексов ( $p < 0,01$ ).

Выявленные различия показателей иммунного статуса между обследуемыми группами комбатантов, наличие клинических признаков вторичной иммунной недостаточности и сопутствующей соматической патологии позволяют рассматривать комплекс этих факторов в качестве предикторов затяжного течения посттравматических стрессовых расстройств.

### Особенности тревожных проявлений у лиц с психоорганическим синдромом

*Осадший Ю. Ю.*

*Волгоградский государственный медицинский университет*

Настоящее исследование посвящено изучению особенностей тревожных проявлений у лиц с психоорганическим синдромом, что необходимо для определения стрессоустойчивости и прогнозирования эмоциональных и поведенческих реакций данной группы лиц на стрессовую ситуацию.

Под наблюдением находились 254 мужчины в возрасте от 20 до 55 лет, из которых 120 человек были психически здоровы (контрольная группа), а 134 человека страдали психоорганическими расстройствами (ПОР) и находились на лечении в психиатрической больнице (основная группа).

Тревожность оценивалась с использованием методики Ч. Д. Спилберга по показателям ее личностного (ЛТ) и реактивного компонентов (РТ).

По показателям ЛТ в «оптимальный диапазон» входили только  $13,3 \pm 1,1\%$ , а в диапазон низкого уровня —  $3,3 \pm 1,7\%$  всех обследованных пациентов стационара. При этом в контрольной группе лидирующую позицию занимала умеренная тревожность ( $55,6 \pm 0,6\%$ ), несколько реже встречалась высокая ( $34,7 \pm 0,7\%$ ) и самой малочисленной оказалась встречаемость низкого уровня тревожных проявлений ( $9,7 \pm 1,3\%$ ).

По показателям РТ в основной группе  $30,0 \pm 1,2\%$  пациентов имели низкий и  $23,3$

$\pm 1,1\%$  — высокий уровень. Среди лиц с отсутствием психической патологии наиболее часто встречалась низкая тревожность ( $70,8 \pm 0,7\%$ ), умеренная тревожность имела место в  $23,6 \pm 1,1\%$  случаев, а высокий уровень зафиксирован у  $5,6 \pm 1,2\%$  обследованных.

Умеренной ЛТ наиболее часто соответствовал низкий уровень РТ (основная группа —  $75,0\% \pm 0,7\%$ , контрольная —  $90,0 \pm 0,5\%$ ). При этом умеренная РТ встречалась в  $25,0 \pm 0,9\%$  и в  $10,0 \pm 1,1\%$  случаев соответственно, а высокая РТ не встречалась.

Высокому уровню ЛТ наиболее часто соответствовала умеренная РТ (основная группа —  $56,0 \pm 0,6\%$ , контрольная —  $52,0 \pm 0,6\%$ ), а у лиц контрольной группы низкая РТ встречалась в 2 раза чаще, чем высокая РТ.

Таким образом, высокая личностная тревожность, являясь наиболее типичной для лиц с психоорганическим синдромом, отражает склонность этой группы воспринимать угрозу своей самооценке и жизнедеятельности в широком диапазоне ситуаций и реагировать весьма выраженным состоянием тревожности. При этом ее сочетание с высоким уровнем РТ является неблагоприятным прогностическим признаком для выписки из стационара, поскольку указывает на избыточное психоэмоциональное напряжение.

### Дилепт — потенциальный нейролептик с положительным когнитивным действием, лишенным побочных эффектов

*Островская Р. У., Гудашева Т. А., Воронина Т. А., Середенин С. Б.*  
*НИИ фармакологии имени В. В. Закусова РАМН, Москва*

*Введение.* Данные о взаимосвязи нейротензина (НТ) с дофамин (ДА) — эргической системой позволяют рассматривать НТ в качестве эндогенного нейролептика. Сложная структура этого тридекапептида, обуславливающая низкую доступность

для мозга, делает невозможным его практическое использование.

*Методы и результаты.* Оригинальный подход к поиску антипсихотиков, разработанный в институте, основан на создании замещенных дипептидов, имитирующих

структуру β-изгиба НТ, НТ<sub>8-13</sub> (патент РФ № 2091390, Gudasheva и соавт., 1997). Из серии синтезированных пролилтирозинов отобран N-капроил-L-пролил-L-тирозина метиловый эфир — Дилепт (Д). Продемонстрирована активность Д на батарее экспериментальных тестов для выявления нейролептической активности, в том числе в тесте дефицита препульсового торможения, вызванного ДА-позитивными или глутамат-негативными веществами («трансляционная» модель шизофрении). Эффективные дозы Д составляют 0,4–4 мг/кг в /бр, 8–20 мг/кг внутрь. Даже в дозах 250–500 мг/кг Д не вызывает катаlepsии, миорелаксации, седации.

В противоположность известным нейролептикам Д оказывает положительное мнотропное и нейропротективное действие (Р.У. Островская, 2000–2008). Препарат не вызывает лекарственной зависимости, нетоксичен. Разработана лекарственная форма Д (таблетки 20 мг). Фармакокинетический анализ показал, что при ее пероральном введении неизмененный Д и его основной метаболит выявляются в мозговой ткани более 4 часов.

*Заключение.* Выявленный спектр активности позволяет прогнозировать у Д свойства нейролептика, эффективного в отношении позитивных и негативных симптомов шизофрении.

### **Ассоциация аллельного полиморфизма генов BDNF, переносчика серотонина, рецептора серотонина типа 2A, дофаминового рецептора D2 с шизофренией детского и подросткового возраста**

*Пахомова С. А., Вильянов В. Б., Голимбет В. Е.*

*Саратовский государственный медицинский университет Росздрава*

Исследований, посвященных изучению генов — кандидатов шизофрении детско-подросткового возраста, немного.

Было проведено молекулярно-генетическое исследование 57 больных шизофренией детей и подростков, проживающих на территории Саратовской области.

Для молекулярно-генетического исследования были определены гены — кандидаты шизофрении — BDNF (brain-derived neurotrophic factor, Val66Met); 5-HTT — переносчик серотонина (полиморфизм 5-HTTLPR), 5-HT<sub>2A</sub> — рецептор серотонина (полиморфизм T102C); DRD2 — дофаминовый рецептор D2 (полиморфизм Taq1A). Выделение ДНК и генотипирование были выполнены в лаборатории клинической генетики НЦ психического здоровья РАМН.

*Результаты.* Нами была выявлена комбинация генетических вариантов, представляющая наиболее неблагоприятное сочетание для развития шизофрении у детей. К генетическим вариантам с повышенным риском можно отнести лиц, имеющих

генотип BDNF ValVal, генотип переносчика серотонина, содержащий по крайней мере один аллель S, генотип 5-HT<sub>2A</sub>, содержащий по крайней мере один аллель C, и генотип DRD2, содержащий по крайней мере один аллель T. Наилучшая статистически значимая модель, включающая 4 гена, предсказывала статус болезни с точностью 57%. Выявлен синергический эффект генотипа BDNF ValVal и генотипа, содержащего одну или две копии аллеля C.

У носителей варианта генотипа ValVal в сравнении с носителями ValMet и MetMet обнаружена тенденция к более раннему дебюту заболевания и более низкому уровню социального функционирования.

*Вывод.* Молекулярно-генетическое исследование позволило выявить варианты повышенного риска у больных шизофренией. Данный метод исследования может быть предложен в качестве метода для выявления группы риска по шизофрении с целью применения ранней специализированной профилактики заболевания.

### **Исследование связи маркеров воспаления с аффективно-когнитивными изменениями у лиц с метаболическим синдромом и гипертензивной болезнью I–II стадий**

*Пиотровская В. Р., Незнанов Н. Г., Зуева И. Б.*

*Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова*

В последние годы в литературе появляется все больше информации об участии провоспалительных цитокинов в генезе

патологии центральной нервной системы. Провоспалительные цитокины индуцируют локальную воспалительную реакцию

и поддерживают хроническое воспаление, что ведет к повреждению жизнеспособных нейронов. Хроническое воспаление в настоящее время считается центральной частью патогенеза не только сердечно-сосудистых заболеваний, диабета и рака, но и депрессии, которая в свою очередь рассматривается как предвестник деменции. Предполагается, что развитие депрессии в деменцию происходит в результате активизации макрофагов в крови и микроглии в ЦНС, что высвобождает провоспалительные цитокины, которые стимулируют каскад воспалительных изменений. Последнее вызывает нейродегенерацию, редуцирует нейротрофику и восстановление нейронов, то есть процессы, типичные для депрессии и деменции [3]. Одновременно изучение цитокинового статуса у лиц с нормальным, высоко-нормальным уровнем артериального давления и у больных гипертонической болезнью I стадии показало, что уровень провоспалительных цитокинов IL-1, IL-8, TNF- $\alpha$  увеличивается по мере повышения АД [2]. Изложенная информация определяет актуальность изучения связи уровня маркеров воспаления с аффективными и когнитивными изменениями у пациентов с начальными стадиями гипертонической болезни (ГБ) и метаболическим синдромом (МС).

**Материал и методы.** В настоящем исследовании приняло участие 36 пациентов, страдающих МС и ГБ I–II, имеющие сходные характеристики по демографическим показателям, которые в процессе скрининга продемонстрировали симптомы когнитивного дефицита и аффективных нарушений.

Батарея психологических методик состояла из опросника «Самооценка когнитивных ошибок (CFQ)», шкалы оценки когнитивных функций MMSE, теста запоминания 10 слов (по Лурия), шкалы самооценки Ч.Д. Спилберга и Ю.Л. Ханина для оценки реактивной и личностной тревожности и госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). У всех пациентов производился забор крови для проведения биохимического и иммунологического анализа. Статистический анализ полученной базы данных включал оценку статистической достоверности различий между отдельными группами методом дисперсионного анализа и выявления корреляций по Пирсону внутри выборки. Использовалась компьютерная программа *Statistica 6*.

**Результаты исследования.** Когнитивные нарушения, повышенный уровень реактивной и ситуационной тревожности, симптомы депрессии, определяемые у пациентов по шкале HADS, имели субклинический уровень. Тем не менее получены достоверные положительные корреляции этих показателей с повышенным уровнем IL-10, IL-8 и TNF- $\alpha$ , что указывает на участие хронического воспаления в когнитивных и аффективных нарушениях при ГБ I–II.

Результаты данного исследования имеют значение для подбора гипотензивной, антидепрессивной, анксиолитической терапии с учетом иммуномодулирующего действия антидепрессантов, статинов, блокаторов ангиотензиновых рецепторов для больных с ГБ и когнитивно-аффективными нарушениями [1].

### Литература

1. *Казанцева К. В.* Цитокиновые нарушения при шизофрении и аффективных расстройствах (аналитический обзор) // Фарматека. — 2008. — №3. — С. 5–12.
2. *Шаврин А. П., Головской Б. В.* Исследование связи маркеров воспаления с уровнем артериального давления // Цитокины и воспаление. — 2006. — Т. 5, №4. — С. 10–12.
3. *Leonard B. E.* Inflammation, depression and dementia: are they connected? // *Neurochem. Res.* — 2007. — Vol. 32, №10. — P. 1749–1756. — Epub 2007 Aug 20.

### К вопросу определения показаний для нейрохирургического лечения у пациентов с психическими нарушениями

**Поляков Ю. И. 1, Холявин А. И. 1, Точилов В. А. 2, Спиринов А. Л. 1**  
**1 Институт мозга человека имени Н. П. Бехтерева РАН, Санкт-Петербург**  
**2 Санкт-Петербургская государственная медицинская академия имени И. И. Мечникова**

За последние годы отмечен существенный прогресс в области развития малоинвазивной нейрохирургической техники, позволивший на новом уровне взглянуть на проблему оперативного лечения пациентов

психиатрического профиля. Локальные деструкции и микростимуляции глубоких структур мозга, осуществляемые при помощи современной стереотаксической аппаратуры, во многих случаях дают возможность

безопасно и эффективно воздействовать на симптоматику и улучшить качество жизни.

В то же время актуальной остается проблема отбора пациентов для проведения вмешательства. В значительной степени эффективность операции зависит от того, насколько адекватно определены показания к нейрохирургическому лечению.

Наряду с клиническими критериями (такими, как доказанная фармакорезистентность психического расстройства у пациента) при определении показаний к операции в современных условиях должны учитываться результаты объективных, в том числе инструментальных, исследований. Этот вывод находит свое подтверждение и при анализе литературных данных.

В клинике ИМЧ РАН нами выполнены стереотаксические вмешательства на глубоких структурах мозга у 12 пациентов с болезнью Туретта и другими обсессивно-компульсивными расстройствами. Показанием к операциям считалось наличие совокупности следующих основных факторов: неэффективность комплексного

консервативного лечения в течение не менее чем двух лет, стойкая социальная дезадаптация, наличие критики к собственному состоянию и активное стремление к лечению. В предоперационном периоде пациентам выполняли МРТ и ПЭТ головного мозга, при этом у большинства из них отмечены изменения метаболизма в области базальных ганглиев и поясной извилины.

По результатам операций в большинстве случаев отмечено достаточно гладкое протекание послеоперационного периода. Катмнез составил от 2 до 15 лет, положительный эффект в виде редукции основной симптоматики и постепенной социализации пациентов достигнут у 83% пациентов. Отмечена также тенденция к нормализации изменений метаболизма по результатам послеоперационной ПЭТ.

Таким образом, комплексное использование клинических данных и методов нейровизуализации при определении показаний к стереотаксическим вмешательствам позволило добиться хороших результатов у большинства прооперированных пациентов.

### **Коррекция окислительного стресса у больных с алкогольной зависимостью**

*Прокопьева В. Д., Ярыгина Е. Г., Патышева Е. В., Кисель Н. И.  
НИИ психического здоровья СО РАМН, Томск*

Формирование алкогольной зависимости (АЗ) сопровождается развитием в организме больного окислительного стресса (ОС), выраженность которого необходимо снижать в процессе лечения. Представляется перспективным использование препаратов с антиоксидантной и антирадикальной активностью, способных защитить биомембраны от разрушительного действия свободных радикалов. Такими свойствами обладает препарат севитин (действующая субстанция — L-карнозин), выпускаемый фирмой ООО ПТП «Медтехника» (фармацевтические и пищевые препараты, Казань).

Проведено рандомизированное простое слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности приема севитина (1,2 г/сутки в течение месяца на этапе формирования ремиссии) больными с АЗ для купирования ОС. В исследовании участвовали 107 мужчин. Из них 77 человек — больные алкоголизмом II стадии (диагноз по МКБ-10 соответствует коду F10.2.) и 30 практически здоровых мужчин, не употреблявших

алкоголь по крайней мере 10 дней перед исследованием.

Прием севитина больными с АЗ способствовал нормализации активности аминотрансфераз сыворотки крови, что свидетельствует о стабилизирующем действии севитина на мембраны клеток (в частности, на мембраны гепатоцитов). У пациентов, принимавших севитин, выявлено существенное ускорение нормализации содержания продуктов ПОЛ и карбонильных производных белков в плазме крови, улучшение физических характеристик мембран эритроцитов, повышение антиоксидантных свойств сыворотки крови по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо-севитин.

Таким образом, севитин снижает выраженность ОС в организме больных с АЗ и может служить важным дополнением к стандартной схеме лечения в наркологической практике, в комплексной реабилитации больных алкоголизмом на этапе формирования ремиссии.

**Нейрофизиологические критерии течения эпилептического процесса****Рогачева Т. А., Мельникова Т. С.****Московский научно-исследовательский институт психиатрии МЗ РФ**

*Цель исследования:* выяснение динамики ЭЭГ характеристик на разных этапах ремиссии эпилепсии.

*Материал исследования.* 150 больных эпилепсией (67 мужчин; 83 женщины) на стадии отсутствия припадков. Средний возраст составил  $27,6 \pm 3,1$  года. Длительность ремиссии варьировала от 0,5 до 10 и более лет и в среднем составляла 4,78 года.

*Результаты исследования.* Темпы нормализации ЭЭГ отстают от сроков купирования клинических проявлений в среднем на  $1,6 \pm 0,3$  года. Регресс патологических ЭЭГ-изменений протекает поэтапно. Первый этап характеризуется уменьшением или исчезновением эпилептиформной активности. На втором этапе наблюдается исчезновение патологической разрядной активности не только на ЭЭГ покоя, но и при проведении стандартных функциональных нагрузок. Дальнейшая динамика показателей ЭЭГ имеет разнонаправленный характер. Лишь у 21% наступает стабилизация показателей биоэлектрической активности. В большинстве случаев (63%) показатели носят флюктуирующий характер. У 16% отмечается тенденция к прогрессивности в виде

распространения патологического процесса на стволовые структуры мозга, о чем свидетельствовало появление билатерально-синхронных высокоамплитудных разрядов в ответ на функциональные нагрузки либо формирование зеркального очага эпилептической активности. Другими словами, имеют место субклинические признаки продолжающего свое развитие эпилептического процесса. Диагностическим критерием качества ремиссии, основанном на проведении при ЭЭГ исследования информационно-стрессовой нагрузки, является изменение показателя реактивности бета-ритма в виде увеличения его более чем на 30% по сравнению с фоном.

*Выводы.* Сформировавшаяся патологическая система является динамической организацией, которая, несмотря на достижение стадии отсутствия припадков, продолжает определять ЭЭГ и клинические особенности дальнейшего течения ремиссии болезни. Нейрофизиологические закономерности формирования и течения ремиссии эпилепсии позволяют своевременно определить тактику лечебно-профилактических мероприятий, направленных на повышение качества ремиссии.

**К нейрокогнитивному функционированию после перенесенного острого манифестного приступа шизоаффективного психоза****Рожкова М. Ю., Стародубцев А. В.****Иркутский государственный институт усовершенствования врачей**

Проведено сравнительное нейропсихологическое исследование среди 10 пациентов после перенесенного острого манифестного приступа шизоаффективного психоза (по МКБ-10). Использовался комплекс программ психофизиологического тестирования *Spike-Test 2.5* (В. В. Потапов, А. В. Стародубцев, 2006).

Исследование не выявило соответствия между степенью редукции суммарного балла шкалы PANSS у респондеров ( $n = 5$ ) и патреспондеров ( $n = 5$ ) по показателям вербальной слуховой и зрительной памяти (методика запоминания 10 слов), корректурной пробы. Отмечены лучшие результаты по таблицам Шульте, тесту Бентона, красно-черным таблицам, тесту Равена у патреспондеров по сравнению с респондерами. Средний показатель времени (секунд) по таблицам Шульте (ТШ) у патреспондеров колебался в диапазонах:

56–107 ( $71 \pm 9,2$ ), 60–74 ( $64,2 \pm 2,6$ ), 49–89 ( $63 \pm 6,5$ ), 46–70 ( $60 \pm 4,4$ ); у респондеров варьировал в пределах: 58–126 ( $85,5 \pm 14,4$ ), 49–96 ( $73 \pm 9,8$ ), 44–129 ( $79,4 \pm 15,2$ ), 51–164 ( $89,2 \pm 20,6$ ). Средний показатель ошибок по ТШ у патреспондеров составил 0–11 ( $3 \pm 2,1$ ), 0–5 ( $1,6 \pm 1,0$ ), 0–1 ( $0,2 \pm 0,12$ ); у респондеров — 0–3 ( $0,6 \pm 0,06$ ), 0–7 ( $1,6 \pm 1,3$ ), 0–1 ( $0,4 \pm 0,2$ ), 0–9 ( $1,8 \pm 1,0$ ). Средний показатель баллов у патреспондеров при выполнении теста Бентона составил 4–9 ( $5,8 \pm 0,9$ ), общее количество ошибок варьировало в пределах 1–10 ( $5,8 \pm 1,5$ ); у респондеров — 2–7 ( $4,6 \pm 0,8$ ), общее количество ошибок составило 4–13 ( $8,2 \pm 1,6$ ). Средний показатель времени (секунд) при использовании красно-черных таблиц у патреспондеров колебался в диапазонах: 58–89 ( $77,4 \pm 5,3$ ), 57–105 ( $78,4 \pm 8$ ), 235–912 ( $447,4 \pm 121,9$ ); у респондеров — 60–150 ( $96,8 \pm 15,3$ ), 46–219 ( $117,6$

$\pm 28,1$ ), 232–691 ( $408,6 \pm 83,8$ ). Средний показатель ошибок у патреспондеров показатель варьировал от 0 в 1-й таблице, 0–1 ( $0,6 \pm 0,2$ ) во 2-й, 0–64 ( $17,6 \pm 11,8$ ) в 3-й таблице; у респондеров — 0–1 ( $0,25 \pm 0,02$ ), 0–8 ( $2,2 \pm 1,5$ ), 1–9 ( $4,2 \pm 1,7$ ). Средний показатель времени (секунд), затраченного на тест равна, у патреспондеров варьировал в диапазоне 424–1616 ( $984,4 \pm 213,0$ ); у респондеров — 361–1128 ( $624,33 \pm 129,75$ ). Средний показатель правильных ответов у патреспондеров составил 28–52 ( $42,4 \pm 4,6$ ); у респондеров — 24–45

( $31,8 \pm 3,3$ ). Средний показатель сделанных ошибок за время прохождения теста у патреспондеров колебался в интервале 8–32 ( $17,6 \pm 4,6$ ), у респондеров — 15–36 ( $28,16 \pm 3,32$ ). Таким образом, выявляется отсутствие прямой корреляции между степенью редукции стартового суммарного балла шкалы PANSS в процессе фармакотерапии и восстановлением функций внимания (концентрация, переключаемость, распределение), зрительной памяти, невербального абстрактного мышления и исполнительных функций.

### Генетические характеристики лиц с расстройствами поведения зависимого характера

*Рожнова Т. М., Асанов А. Ю.*

*Московская медицинская академия имени И. М. Сеченова*

**Введение.** Актуальность изучения расстройств поведения зависимого характера в настоящее время определяется увеличением количества и расширением спектра различных форм аддикций. Резистентность к терапии, недостаточная изученность этиопатогенетических механизмов и отсутствие четкой дефиниции новых видов зависимого поведения усугубляют необходимость многогранного подхода при изучении данного вида патологии.

**Методика.** Комплексное исследование с использованием клинико-генеалогического и молекулярно-генетического методов изучения супружеских пар из семей с аддиктивными расстройствами (240 чел.) и супругов групп сравнения (240 чел.).

**Результаты.** Выявлено достоверное увеличение степени наследственной отягощенности алкогольной зависимостью родословных лиц, страдающих алкоголизмом ( $p < 0,01$ ) и созависимостью ( $p < 0,01$ ). Установлено наличие ассоциации между

генотипом A1/A2 локуса TaqI A гена дофаминового рецептора (DRD2) и аддиктивными расстройствами в форме алкогольной зависимости ( $p = 0,015$ ) и созависимости ( $p = 0,004$ ). Полученные данные свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий в степени наследственной отягощенности алкоголизмом родословных ( $p > 0,05$ ) и в полиморфизме гена DRD2 ( $p = 0,59$ ) лиц, страдающих различными формами зависимости — химической (алкоголизм) и нехимической (созависимость), могут свидетельствовать о наличии единых этиопатогенетических механизмов поведенческих расстройств в форме аддикции.

**Обсуждение.** Знание генетических характеристик лиц с аддиктивными расстройствами и этиопатогенетических механизмов этой патологии будет способствовать обеспечению индивидуального подхода к лечебному процессу и повысит эффективность терапии расстройств поведения зависимого характера.

### Пептидная коррекция стрессогенных нарушений поведения

*Самонина Г. Е., Копылова Г. Н., Умарова Б. А., Эдеева С. Е., Бакаева З. В.*

*Биологический факультет Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова*

Одним из главных проявлений стрессорной патологии, определяющей и вегетативные расстройства, является нарушение психического статуса, выражающееся в развитии тревожных состояний и депрессий. Поиск возможных путей коррекции постстрессорных нарушений является актуальной задачей современной физиологии и медицины. Короткие пептиды семейства глипролинов [ГП] — PGP, GP, PG — обладают широким спектром физиологической

активности, включая противоязвенную активность. PGP, он и /или его метаболиты преодолевают ГЭБ, что предполагает возможность их влияния на структуры ЦНС, участвующие в формировании стресс-ответа.

Для оценки поведенческой активности белых крыс-самцов использовали тесты Порсолта, ПКЛ и норковой камеры. Пептиды вводили внутривентриально или интраназально в дозах 3, 7 и 37 мкмоль/кг.



Различные виды стресса сопровождались повышением тревожности и уровня депрессии, снижением ориентировочно-исследовательской активности. Введение PGP и GP за 15 минут до действия стрессора достоверно ослабляло эти нарушения. Введение через 15 минут после окончания действия стрессора (на фоне уже сформированных нарушений поведения) почти полностью устраняло их. Таким образом,

эти пептиды обладают как протекторным, так и терапевтическим действием, длительность которых была не менее 3 часов. PGP был малоэффективен.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего исследования ГП с целью создания фармакологических средств предотвращения и коррекции негативных последствий стресса.

### Патогенетические и психобиологические маркеры аутизма: исследование нейропсихологических и молекулярных механизмов нарушения психики

Саприна Е. А.<sup>1,2</sup>, Юров И. Ю.<sup>2,3</sup>, Юров Ю. Б.<sup>2,3</sup>, Воинова В. Ю.<sup>1,3</sup>, Горбачевская Н. Л.<sup>1,2</sup>, Ворсанова С. Г.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> НОЦ нейробиологической диагностики наследственных психических заболеваний МГППУ

<sup>2</sup> Научный центр психического здоровья РАМН

<sup>3</sup> МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий

*Введение.* Механизмы патогенеза аутизма мало изучены, несмотря на его высокую распространенность и тяжелые социальные последствия. Поскольку аутизм является заболеванием, связанным с расстройством созревания мозга и вариациями генома (Iourov и соавт., 2008), идентификация нейробиологических нарушений, приводящих к специфическим изменениям поведения и познавательной деятельности, требует комплексного изучения, включающего анализ изменений нейропсихологических факторов и молекулярных процессов.

*Методы.* Для определения изменений нейропсихологических факторов применялись нейропсихологический синдромальный анализ и психофизиологические методы, направленные на изучение физиологических механизмов нарушения психики. Для построения метаболических (генных и белковых) сетей применялись оригинальные биоинформатические методы. Геномные вариации исследовались с помощью сравнительной геномной гибридизации.

*Результаты.* Проводится анализ корреляций между выявленными

нейропсихологическими маркерами и данными о нейробиологических и молекулярных изменениях. К психобиологическим маркерам отнесены изменения психических функций: социального взаимодействия и стереотипного поведения на уровне орбитофронтальной коры и таламуса, коммуникации на уровне зоны Брока и таламуса. На основании биоинформатического анализа определены гены-кандидаты и белки-кандидаты; для каждого больного построены метаболические сети, включающие от 20 до 50 элементов. У 4% детей выявлены несбалансированные перестройки хромосом 4, 5, 17, 21 и 22.

*Обсуждение.* Идентификация нейропсихологических изменений, характерных для аутизма, и обнаруженные молекулярные маркеры позволяют предложить новый подход к диагностике, прогнозированию и коррекции заболевания. Полученные данные позволят впервые разработать тактику лечебной коррекции аутизма, основанную на понимании патогенетических молекулярных процессов заболевания.

### Влияние сопутствующего алкоголизма на соотношение форм шизофрении

Сириков Я. В.

Крымский государственный медицинский университет, Симферополь, Украина

Шизофрения и алкоголизм относятся к полигенным заболеваниям (F. Vogel и соавт., 1996; N. Carlson, 1998). В последние десятилетия отмечается значительное увеличение (от 21,0 до 45,0%) частоты злоупотребления алкоголем и алкоголизма среди больных шизофренией (Е. Д. Красик и соавт., 1988; В. Kaplan

и соавт., 2004; А. А. Двирский и соавт., 2006). Отдельные авторы отмечали более высокое стремление к алкоголизму пациентов с определенными формами шизофрении (А. Н. Молохов, 1967; Б. С. Беляев, 1986).

Среди 348 больных шизофренией, коморбидной с алкоголизмом, и в контрольной

группе 637 больных шизофренией соотношение мужчин и женщин составляло 3,8:1. В группе 348 больных шизофренией, коморбидной с алкоголизмом, пациенты с простой формой (17,5%) выявлялись в 1,6 раза чаще, а с параноидной (78,8%) обнаруживались в 1,1 раза реже в сравнении с контрольными исследованиями, где они составляли соответственно 11,0 и 85,7% ( $p < 0,01$ ).

Полученные данные свидетельствуют о большем стремлении к алкоголизации больных с простой формой шизофрении, что связано у них с наличием затруднений в общении в результате эмоционально-волевых нарушений. Для этих пациентов алкоголизация является коммуникативным

допингом. Алкоголизм Б. С. Беляев (1986) чаще обнаруживал у больных шизофренией с гебефренической формой, а А. А. Двирский (2001) — с простой формой заболевания. Эти формы шизофрении нами объединялись в рамках простой (А. Н. Корнетов, 1969).

Таким образом, у больных шизофренией, коморбидной с алкоголизмом, обнаружено отличие в соотношении форм шизофрении, что обусловлено повышением частоты простой форма и уменьшением частоты параноидной шизофрении. Эти результаты указывают на необходимость проведения у больных шизофренией дифференцированных антиалкогольных мероприятий с учетом форм заболевания.

### **Морфологические закономерности пренатального воздействия алкоголя на развивающийся мозг человека**

*Солонский А. В., Логвинов С. В.  
НИИ психического здоровья СО РАМН  
Сибирский государственный медицинский университет, Томск*

Формообразование синаптических контактов — ведущий процесс, течение которого определяет интегративные возможности мозга. Модифицировать синаптогенез могут экзогенные и эндогенные факторы, одним из которых является этанол, поступающий в организм эмбриона при употреблении его беременной женщиной. Этанол способен существенно менять физико-химические свойства мембран клеток, что отражается на синаптогенезе эмбрионального мозга.

Методами световой, электронной микроскопии и морфометрии был изучен головной мозг эмбрионов и плодов человека 7 – 12 недель развития. Получено 53 эмбриона: 23 — от больных алкоголизмом женщин и 30 — от здоровых женщин (контрольная группа). У женщин диагностирована II стадия алкоголизма (F10.201; F10.202 по МКБ-10). Возраст женщин контрольной группы аналогичен таковому у больных матерей.

Получены новые данные об ультраструктуре развивающегося мозга

при алкоголизации матери в период беременности. Выявлены повреждения цитоплазматической мембраны и внутренних мембранных систем клеток, появление и последующая трансформация сферических образований в перинуклеарном пространстве, многообразии вариантов митохондрий, появление липофусцина, мультивезикулярных и миелиноподобных образований, а также задержка развития синаптических контактов везикулярного типа, проявляющаяся в уменьшении длины постсинаптических уплотнений синаптических контактов, уменьшении площади и периметра пресинаптических терминалей в основной группе исследования; изменение характера васкуляризации ткани мозга.

Таким образом, пренатальное воздействие этанола на мозг эмбрионов и плодов человека существенно нарушает формирование нейрональных механизмов восприимчивости и обработки информации, сказываясь на психической деятельности индивида, что необходимо учитывать в клинической практике.

### **Первый опыт исследования предстимульной модификации акустической стартл-реакции в российской популяции больных шизофренией и у здоровых испытуемых**

*Сторожева З. И., Киренская А. В., Богданов К. А., Лазарев И. Е., Новотоцкий-Власов В. Ю.  
ГНЦ социальной и судебной психиатрии имени В. П. Сербского, Москва*

Предстимульная модификация акустической стартл-реакции (АСР), характеризующей процессы ненаправленного внимания,

широко используется в мировой психиатрии при изучении механизмов развития шизофрении и является перспективным

методом диагностики (Swerdlow и соавт., 2007). Вместе с тем обнаружена связь показателей данного теста с этнической принадлежностью испытуемых. В представленном исследовании впервые в России изучены особенности предстимульного торможения (ПСТ) и предстимульной фасилитации (ПСФ) АСР у здоровых испытуемых и больных шизофренией.

В исследовании участвовали 50 лиц мужского пола: 24 здоровых испытуемых и 26 больных шизофренией. При оценке ПСТ и ПСФ за основу был принят протокол, рекомендованный Международным консорциумом по изучению генетики шизофрении.

При отсутствии различий между группами в исходных параметрах и показателях угашения АСР у больных выявлены дефицит ПСТ при интервале опережения предстимула 60 мс и подавление ПСФ при интервале

опережения 2500 мс, свидетельствующие о нарушении раннего и позднего компонентов ненаправленного внимания соответственно. Только у здоровых лиц обнаружено влияние травмы головы в анамнезе и опыта употребления психоактивных соединений на показатели ПСТ и ПСФ. У больных фактор лечения психотропными препаратами оказывал влияние на ПСФ. Высокий базовый уровень и низкий латентный период АСР ассоциировались у больных с повышенным возбуждением (шкала P4 PANSS), а нарушение ПСФ — с выраженностью позитивной симптоматики в целом (PANSS).

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности использования теста предстимульной модификации АСР в отечественной психиатрии для диагностики и изучения механизмов развития шизофрении.

### Прогноз качества жизни больных шизофренией в зависимости от терапии

*Тараканова Е. А.*

*Волгоградский государственный медицинский университет, кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии с курсом психиатрии, наркологии и психотерапии ФУВ*

Появление класса атипичных нейролептиков, лишенных прежде всего побочных эффектов, явилось важным этапом в лечении шизофрении. Большие перспективы в улучшении качества жизни больных связывают с возможностью атипичных нейролептиков уменьшать проявления негативной симптоматики. В проведенном нами исследовании, направленном на изучение особенностей формирования качества жизни больных шизофренией, из 345 респондентов амбулаторную терапию нейролептиками получали 149 (43,19%). Среди причин отказа от терапии типичными нейролептиками больные называют такие причины, как увеличение веса на фоне терапии (35,16%), экстрапирамидные расстройства (29,05%), чрезмерная седация/сонливость (22,8%). В то же время было выявлено, что из 166 больных,

нуждающихся в назначении атипичного нейролептика, всего лишь 33 пациента могли получить препарат в необходимом количестве бесплатно либо покупать самостоятельно (27 человек). Отмечены достоверные корреляции между возможностью получения терапии атипичными нейролептиками и социальным функционированием больных с тенденцией к лучшему прогнозу формирования более высоких уровней качества жизни.

Очевидными преимуществами атипичных нейролептиков являются повышение эффективности лечения, улучшение качества жизни больных шизофренией, сокращение расходов на содержание и реабилитационные мероприятия с больными. Полученные данные могут быть использованы при разработке прогностических программ для данного контингента больных.

### Точки роста научного знания в области биологической психиатрии

*Трущелёв С. А.*

*Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ*

*Введение.* От достижений науки ожидают возрастания качества медицинской помощи, снижения затрат, доступности к высоким технологиям диагностики и лечения. Прорыв в этом направлении связывают с инновациями.

*Материал и методы.* С целью изучения структуры научного знания в области биологической психиатрии проведен библиометрический анализ потока научной продукции. Источник информации — база данных *PubMed*. Дата обращения — январь

2010 года. Особенности базы являются специализация и ориентация на периодические издания.

*Результаты и обсуждение.* По ключевым словам из общего потока ( $n = 217\ 668$ ) выделены следующие группы научных сообщений: psychiatry and genetics — 17766, psychiatry and biochemistry — 2394, psychiatry and immunology — 2180, psychiatry and neurophysiology — 616, psychiatry and neuromorphology — 121, biopsychopharmacology — 947, modeling psychosis — 85. Доля научных сообщений по направлениям биологической психиатрии составляет 11,1% (95% ДИ 10,7–11,2%). В сравнении со смежной специальностью (неврологией) он существенно ниже (95% ДИ 25,4–25,8%).

Поток научной продукции нейронаук возрос, особенно в последнее десятилетие XX века («Декада мозга»).

*Выводы.* В структуре биологической психиатрии выявлены основные точки роста научного знания. Существенно выделяется доля публикаций, связанных с генетикой (генетический анализ признаков болезни, молекулярная генетика, фармакогенетика и др.). Наукометрический подход может быть применен в анализе накопления научного знания.

Результаты анализа можно использовать для оценки перспектив развития фундаментальных основ современной психиатрии, а вслед за этим инноваций диагностики и лечения больных.

### Влияние пептидного препарата семакс на ключевые звенья нейрональной пластичности

Фирстова Ю. Ю.<sup>1</sup>, Долотов О. В.<sup>2</sup>, Кондрахин Е. А.<sup>1</sup>, Ковалев Г. И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ фармакологии имени В. В. Закусова РАМН, Москва

<sup>2</sup> Институт молекулярной генетики РАН, Москва

Семакс (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro), представитель семейства меланокортинов, используется в клинике как ноотропное и нейропротекторное средство. Для изучения модулирующего характера действия семакса на ключевые звенья нейрональной пластичности — глутаматергическую, ацетилхолиновую нейромедиаторные системы и BDNF — был применен комплексный поведенческо-нейрохимический подход к исследованию индивидуально-типологического рецепторного профиля препарата с использованием неинвазивной методики типирования животных по низкой (НЭИП) и высокой (ВЭИП) эффективности исследовательского поведения в крестообразном лабиринте. Задачами исследования стали: а) изучить радиолигандным методом влияние субхронического введения семакса на характеристики связывания селективных лигандов NMDA- и nACh-рецепторов в гиппокампе и коре субпопуляций мышей с НЭИП и ВЭИП *ex vivo*; б) определить методом иммуноферментного анализа уровни BDNF в гиппокампе и коре мышей с НЭИП и ВЭИП до и после субхронического введения препарата.

Установлено, что после субхронического введения семакс позитивно модулирует количество NMDA-рецепторов лишь в гиппокампах НЭИП — субпопуляции с исходным

дефицитом спонтанного исследовательского поведения. Обнаружено, что модулирующий эффект семакса на никотиновые холинорецепторы коры мозга мышей с низкой эффективностью исследовательского поведения направлен только на плотность низкоаффинного сайта ( $\alpha 7$ ). Показано, что в гиппокампе мышей 1CR с НЭИП уровень содержания BDNF достоверно ниже, чем у животных с ВЭИП. Модулирующее воздействие семакса отражается в увеличении уровня BDNF как в гиппокампе, так и в коре мышей с НЭИП.

Таким образом, результаты свидетельствуют о том, что фенотипическая гетерогенность популяции мышей линии 1CR выражается не только в различной эффективности исследовательского поведения животных, но и в количестве NMDA- и nACh-рецепторов, а также BDNF в структурах мозга, непосредственно вовлеченных в процессы памяти и обучения. Существенно, что фармакологический эффект семакса проявляется только на животных с когнитивным дефицитом (НЭИП), что является свидетельством модулирующего характера действия ноотропов. Обнаруженные различия эффектов семакса на поведение и нейрохимические характеристики могут способствовать оптимизации фармакотерапии психической патологии различного генеза.

## Периферические бензодиазепиновые рецепторы тромбоцитов как маркеры при алкоголизме

Шушпанова Т. В., Семке В. Я., Бохан Н. А., Лебедева В. Ф.  
НИИ психического здоровья СО РАМН, Томск

Изучение маркеров при алкоголизме имеет особое значение для формирования новых подходов в профилактике и лечении этого заболевания и поиске новых эффективных фармакологических средств коррекции. Периферические бензодиазепиновые рецепторы тромбоцитов (ПБР) могут служить маркерами действия алкоголя и лекарственных препаратов.

Исследуемая группа включала 36 пациентов — мужчин в возрасте от 23 до 52 лет, страдавших алкоголизмом 2-й стадии (диагноз по МКБ-10: алкоголизм, алкогольная зависимость), находившихся на лечение в клинике НИИ ПЗ СО РАМН; контрольную группу составили 19 добровольцев-мужчин, психически и соматически здоровых. Для оценки свойств ПБР использовался метод радиорецепторного связывания селективного лиганда  $^3\text{H}$ -PK11195 (специфическая активность 120 Ки/ммоль) с мембранами циркулирующих тромбоцитов крови (ЦТ).

Установлено, что свойства ПБР ЦТ пациентов отличались от таковых в контрольной группе. На мембранах тромбоцитов,

полученных от пациентов, страдавших алкоголизмом, выявленная плотность мест специфического связывания  $V_{\text{макс}}$  ПБР была выше по сравнению с контрольной группой (соответственно  $4733 \pm 379$  и  $3358 \pm 242$  фмоль/мг белка). Выявленные различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) для  $V_{\text{макс}}$  — плотности ПБР. Значимых различий аффинности ПБР не выявлено. Изменение свойств БР центрального и периферического типа в мозге и на плазматических мембранах циркулирующих тромбоцитов при алкогольной аддикции позволяет сделать предположение о наличии ингибиторного процесса, снижающего нормальное функционирование структур ЦНС, а также бензодиазепиновой рецепторной системы.

*В связи с этим возможно использование полученных данных в поиске перспективных препаратов для профилактики и лечения алкоголизма. ПБР тромбоцитов могут служить маркером нейродегенеративных процессов при алкоголизме и системой тестирования эффективности лекарственных препаратов антиалкогольного профиля.*

## Анеуплоидия в мозге при психических и нейродегенеративных заболеваниях

Юров И. Ю.<sup>1,2</sup>, Ворсанова С. Г.<sup>1,2</sup>, Колотий А. Д.<sup>2</sup>, Демидова И. А.<sup>1,2</sup>,  
Куриная О. С.<sup>1,2</sup>, Берешева А. К.<sup>1,2</sup>, Кравец В. С.<sup>2</sup>, Монахов В. В.<sup>1,2</sup>, Тагирова М. К.<sup>1</sup>,  
Соловьев И. В.<sup>1</sup>, Лиер Т.<sup>3</sup>, Юров Ю. Б.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Научный центр психического здоровья, РАМН

<sup>2</sup> МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий

<sup>3</sup> Институт антропологии и генетики человека, Йена, Германия

*Введение.* Одна из теорий патогенеза психических и нейродегенеративных заболеваний предполагает наличие патологических изменений генома в клетках головного мозга в виде численных и структурных хромосомных аномалий (Юров и соавт., 2001; 2009; Юров и соавт., 2006). Однако структурно-функциональная организация генома на супрамолекулярном уровне в клетках головного мозга при данных заболеваниях до настоящего времени остается практически неизученной.

*Методы.* С помощью специально разработанного комплекса молекулярно-цитогенетических методов для изучения хромосом в клетках головного мозга были исследованы постмортальные образцы индивидуумов, страдавших шизофренией, болезнью Альцгеймера (БА) и атаксией-телеангиэктазией (АТ).

*Результаты.* При шизофрении были выявлены мозаичные формы потери и увеличения числа хромосом 1, 18 и X (анеуплоидия) у трех индивидуумов, а также увеличение уровня геномной нестабильности в виде спонтанной анеуплоидии в клетках головного мозга. Изучение БА позволило обнаружить исключительно анеуплоидию хромосомы 21, поражающую 6–15% клеток. Анализ клеток мозжечка больных АТ (детского заболевания, связанного с мозжечковой нейродегенерацией) показал наличие геномной нестабильности в виде численных и структурных хромосомных перестроек в 10–50% клеток, тогда как в клетках других областей мозга подобного не наблюдалось.

*Обсуждение.* В настоящей работе впервые показано, что вариации и нестабильность генома в клетках головного мозга,

проявляющиеся в виде анеуплоидии и структурных хромосомных перестроек, являются супрамолекулярными механизмами психических (шизофрении) и нейродегенеративных заболеваний (БА и АТ). Полученные данные

могут в значительной степени способствовать разработке новых подходов к молекулярной терапии и медико-генетическому консультированию этих наследственных и социально значимых заболеваний.

### Универсальная генетическая гипотеза нейродегенерации при болезни Альцгеймера

Юров Ю. Б.<sup>1,2</sup>, Ворсанова С. Г.<sup>1,2</sup>, Юров И. Ю.<sup>1,2</sup>

1 Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

2 МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий

*Введение.* Биологические механизмы нейродегенерации при болезни Альцгеймера (БА) до настоящего времени неясны. Существуют две основные гипотезы гибели нервных клеток головного мозга при БА: 1) нарушения клеточного цикла и 2) митотического нерасхождения хромосом. Первая основана на данных по инициации клеточного цикла и аномальной репликации ДНК в дифференцированных нейронах, приводящей к их полиплоидизации и гибели на стадии G2/M клеточного цикла. Вторая рассматривает аномалии митоза (нерасхождение хромосом) и анеуплоидию как основную причину аномального старения и гибели нервных клеток. Обе эти гипотезы основаны на предположении о существовании генетической или геномной нестабильности в клетках ЦНС и нуждаются в экспериментальной проверке.

*Методика.* Нами проведено исследование геномной нестабильности (анеуплоидии и аномальной репликации ДНК) в клетках мозга при БА. В работе использованы методы клеточной нейробиологии и молекулярной цитогенетики, позволяющие проводить исследования организации и функционирования генома клеток ЦНС

на клеточном уровне с молекулярным разрешением.

*Результаты.* При БА выявлено достоверное увеличение числа генетически аномальных нейронов с дополнительной хромосомой 21, то есть анеуплоидией по хромосоме 21. Эти данные подтверждают гипотезу нейродегенерации, основанную на феномене нерасхождения хромосом. Таким образом, БА и синдром Дауна имеют сходный генетический дефект нервных клеток в виде трисомии 21. Получены также данные против полиплоидизации нервных клеток и гибели их на стадиях G2/M клеточного цикла. Показано, что гибель клеток происходит на стадии синтеза ДНК (S фаза) в результате аномальной репликации ДНК («репликационный стресс»).

*Обсуждение.* Впервые показано, что анеуплоидия и репликационный стресс являются биологическими маркерами БА, которые можно использовать в клинической практике. Предложена универсальная гипотеза нейродегенерации, рассматривающая нестабильность генома нервной клетки в ходе онтогенеза в качестве механизма нарушения клеточного цикла и анеуплоидизации.

### ЭЭГ-исследование синдрома нервной анорексии у подростков

Якупова Л. П., Балакирева Е. Е., Симакова И. Н.

Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Нейрофизиологические исследования синдрома нервной анорексии (НА) у девушек показывают значительное многообразие разнонаправленных отклонений ЭЭГ от параметров здоровых сверстниц. В настоящей работе сделана попытка систематизировать эти изменения с учетом клинических особенностей синдрома — его нозологической принадлежности и клинической типологии, отражающей тяжесть течения заболевания.

В исследовании принимали участие 56 девушек с синдромом НА (средний возраст  $13,0 \pm 2,5$  года). Данные ЭЭГ-картирования (метод быстрого преобразования Фурье)

сравнивали с ЭЭГ 65 здоровых сверстниц того же возраста. Больные представляли 2 нозологические группы: патологически протекающий возрастной криз (F50.0 — F50.2 по МКБ-10) и шизотипическое расстройство (F21.3 — F21.4). ЭЭГ регистрировали от 16 областей скальпа, расположенных по международной системе 10–20%. Статистическая обработка данных включала применение Z-критерия, критерия Стьюдента и дискриминантный анализ.

Данные дискриминантного анализа подтвердили, что по многим параметрам ЭЭГ вся группа больных девушек, независимо

от нозологии и тяжести заболевания, отличается от группы здоровых. Разделение прошло с высокой точностью (94%), а сложности с дискриминацией возникли лишь у 4 из 56 больных и у 3 из 65 здоровых. Несмотря на указанную общность изменений при НА, были выявлены ЭЭГ-особенности, связанные с разной нозологией и типологией синдрома. Оказалось, что ЭЭГ десинхронизированного типа (со сниженной амплитудой потенциалов, слабовыраженным альфа-ритмом и повышенным содержанием бета-активности) чаще встречается у больных шизофренией, особенно при самом тяжелом варианте синдрома — НА с доминированием булимии и vomитоманическими нарушениями. Детальный анализ показал, что такие изменения в ЭЭГ коррелируют в большей степени

с соматическими нарушениями — значительной потерей массы тела (до 40%), что важно с точки зрения изучения патогенетических аспектов заболевания. В другой нозологической группе, с патологически протекающими возрастными кризисами, наблюдалось значительное усиление ЭЭГ-признаков дисфункции диэнцефальных структур мозга, что нашло свое отражение в достоверном увеличении по сравнению с нормой спектральной мощности тета- и низкочастотного альфа-диапазонов (7–8 Гц) во всех областях коры. Эти данные оказались важными в качестве дополнительного ЭЭГ-маркера в дифференциальной диагностике двух групп больных со сходной типологией синдрома — с проявлениями только нервной анорексии при разных нозологиях.

### **Сравнительный анализ ЭЭГ при детском процессуальном аутизме и при атипичном детском эндогенном психозе**

*Якупова Л. П., Симашкова Н. В.*

*Научный центр психического здоровья РАМН, Москва*

Ранее нами были выявлены особенности ЭЭГ на разных стадиях заболевания с тяжелой формой аутизма у детей при атипичном детском психозе (АДП) — F84.1 по МКБ-10. Для клинической картины указанного заболевания характерны манифестные регрессивно-кататонические приступы. Дальнейшим продолжением данной работы явился анализ ЭЭГ при другом типе эндогенного психотического аутизма — детском психозе (ДП), при котором больные переносили кататонические приступы (F84.02 по МКБ-10).

Проведен анализ ЭЭГ 20 больных с ДП, которые сравнивались с ЭЭГ 20 пациентов с АДП. ЭЭГ регистрировали от 16 областей скальпа, расположенных по международной системе 10–20%. Компьютерный анализ записей проводился с использованием быстрого преобразования Фурье. Обязательной для исследования была оценка психического состояния пациентов непосредственно перед ЭЭГ-исследованием.

Проведенный анализ показал, что при ДП, манифестирующем выраженными кататоническими расстройствами, никогда не регистрировался тета-ритм в отличие от больных АДП, в ЭЭГ которых этот ритм был значительно представлен. Это является еще одним аргументом в пользу того, что тета-ритм связан с регрессивными нарушениями, присутствующими только

у больных АДП, и этот факт можно использовать в дифференциальной диагностике. Что касается альфа-ритма, то у больных АДП он был слабо выражен, но имел частоту, соответствующую возрасту. У пациентов с ДП альфа-ритм в большинстве случаев был достаточно регулярным, но иногда имел повышенную частоту. Бета-активность в обеих группах была усилена. Таким образом, отсутствие тета-ритма и присутствие альфа-ритма (даже повышенной частоты и иногда фрагментарного) свидетельствует о более легкой форме течения заболевания и является благоприятным прогностическим признаком. Обращает на себя внимание тот факт, что у больных ДП при выходе из кататонического приступа, замещающегося гипердинамическим синдромом, в ЭЭГ наряду с уменьшением бета-ритма отмечалось появление сенсомоторного ритма. Иногда этот ритм был выражен даже более значительно, чем основной альфа-ритм, а его спектральная мощность превышала нормативные границы, что противоречит устоявшемуся мнению о том, что у пациентов с повышенной двигательной активностью выраженность сенсомоторного ритма снижена. Эти данные представляют интерес для дальнейшего исследования механизмов патогенеза нарушений двигательной сферы у больных с ДП.

**Нейропептиды в регуляции тревоги**

64

**Кост Н.В., Мешавкин В.К., Зозуля А.А.**  
**Научный центр психического здоровья РАМН, Москва**

В экспериментальных исследованиях обнаружено несколько десятков эндогенных пептидергических систем, активация которых приводит к снижению или увеличению поведенческих проявлений тревожности животных. В данном обзоре приведены данные об участии опиоидных пептидов, холецистокинина, кортиколиберина, тахикининов и эндозепинов в регуляции тревоги. Рассматривается возможность фармакологического воздействия на эти нейропептидные системы с целью создания анксиолитических препаратов.

**Ключевые слова:** тревога; нейропептиды; опиоидная система; холецистокинин; кортиколиберин; тахикинины; эндозепины; анксиолитические препараты.

Animal experiments and clinical studies have revealed several tens of endogenous peptidergic systems that being activated could influence anxiety-like behavior. This review focuses on implication of opioid peptides, cholecystokinin, corticotropin releasing hormone, tachykinins, and endozepines in anxiety mechanisms. Pharmacological operations with this neuropeptide systems promise for the development of novel anxiolytics.

**Keywords:** anxiety; neuropeptides; opioid peptides; cholecystokinin; corticotrophin releasing hormone; tachykinins; endozepines.

**ФЕНОМЕН ТРЕВОГИ**

С точки зрения психологов тревога — это эмоциональное состояние, возникающее в ситуациях неопределенной опасности и проявляющееся в ожидании неблагоприятного развития событий. Функционально тревога не только предупреждает субъекта о возможной опасности, но и побуждает к поиску и конкретизации этой опасности, к активному исследованию окружающей действительности с установкой определить угрожающий предмет. Аналогичная функция тревоги была выделена основоположником учения о стрессе Г. Селье [80]. По теории Селье тревога — первая фаза стресса, проявление эволюционно выработанного механизма адаптации, предназначенного для мобилизации ресурсов организма в изменившихся условиях. Как пониженный, так и повышенный уровень тревожности мешает нормальной адаптации, обучению и закреплению новых навыков, а следовательно, снижает вероятность выживания особи в природе.

Пониженная тревожность сама по себе редко является причиной для обращения пациентов к врачу. Между тем повышенный уровень тревоги существенно снижает качество жизни человека. Тревожные расстройства наряду с депрессиями являются одними из наиболее распространенных в клинике психических заболеваний. Нозологический спектр этих расстройств весьма широк и разнообразен. Согласно МКБ-10, тревожные расстройства относятся к невротическим и

включают фобические тревожные расстройства, паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, смешанное тревожно-депрессивное расстройство, обсессивно-компульсивные расстройства, реакции на тяжелый стресс и расстройства адаптации, куда входит посттравматическое стрессовое расстройство, соматоформные расстройства, а также ряд других нозологических форм.

В соответствии с оптимальными формами фармакотерапии весь спектр реактивных и конституциональных тревожных расстройств разделяют на четыре основных типа [14]:

а) социальное тревожное расстройство, для лечения которого наиболее эффективны транквилизаторы;

б) соматизированное или соматоформное расстройство, при котором показано использование транквилизаторов или ингибиторов обратного захвата серотонина (5НТ);

в) генерализованное тревожное расстройство, «направленное вперед» и проявляющееся в «избегании вредности». При терапии этого типа расстройств используют ингибиторы обратного захвата 5НТ и норадреналина (НА);

г) ананкастическое расстройство, «направленное назад», на «повторный контроль», при котором эффективны нейролептики и транквилизаторы.

Таким образом, в зависимости от тяжести, типа клинических и поведенческих проявлений тревоги эффективны противотревожные средства, механизм действия



которых связан с изменением состояния разных нейрохимических систем. То есть, выяснив удельный вклад той или иной системы в патогенез различных форм тревожных расстройств, можно в значительной степени повысить эффективность терапии, обосновать выбор соответствующих психотропных препаратов.

Изучение биологических механизмов развития тревожных расстройств у людей и разработка новых анксиолитических препаратов требуют проведения предварительных экспериментальных исследований на животных. Для этого существует множество моделей, в которых «нормальный» и «патологический» уровень тревожности животных оценивают по их реакции на различные формы условных и безусловных стрессорных раздражителей.

Нейрохимические механизмы регуляции уровня тревожности, патогенез тревожных расстройств исключительно гетерогенны. В фармакотерапии тревожных расстройств чаще всего используются препараты, модулирующие состояние ГАМК-бензодиазепиновой и серотониновой систем. Доказано, что в регуляции тревожности принимают участие также норадренергическая, ацетилхолиновая, дофаминовая, глутаматная и другие нейрохимические системы. В последние годы неудержимо растет количество сообщений о роли пептидергических систем как в реализации, так и в подавлении проявлений тревоги.

### НЕЙРОПЕПТИДЫ В РЕГУЛЯЦИИ ТРЕВОГИ

В нервной системе млекопитающих и других животных обнаружены тысячи пептидов и небольших белков, так или иначе

участвующих в передаче химической информации. Благодаря своему широкому химическому и функциональному разнообразию нейропептиды образуют так называемый функциональный континуум, перекрывающий все области жизнедеятельности организма [1], в частности формирование реакции на стресс и развитие тревоги.

В экспериментальных исследованиях обнаружено несколько десятков эндогенных пептидергических систем, активация которых приводит к снижению (противотревожные системы) или увеличению (прототревожные системы) поведенческих проявлений тревожности животных (*см. таблицу*). Различные методы фармакологического воздействия на некоторые из этих систем уже привели к созданию анксиолитических препаратов. В данном обзоре предполагается рассмотреть участие некоторых нейропептидов в регуляции тревожности.

### ОПИОИДНЫЕ ПЕПТИДЫ

Из противотревожных пептидергических систем наиболее изучена опиоидная система. Она была открыта в 1973 году, когда в мозге млекопитающих были обнаружены специфические рецепторы к морфину, названные впоследствии опиоидными рецепторами (ОР) [72]. Вслед за этим начался поиск эндогенных лигандов этих рецепторов. В 1975 году в экстрактах мозга свиньи были найдены два обладающих опиоидной активностью пентапептида, названные мет- и лей-энкефалинами. Вскоре из мозга и гипофиза было выделено целое семейство эндогенных пептидных лигандов ОР, получивших название эндорфинов. В настоящее время известно несколько десятков эндогенных опиоидных пептидов,

#### Нейропептиды и тревога

Противотревожные	Прототревожные
Опиоиды	Холецистокинин
Нейропептид Y	Эндозепины
Галанин	Кортиколиберин, урокортины
Пролактин	Нейротензин
Окситоцин	Вазопрессин
Субстанция P (N-конец)	Субстанция P, нейрокинины A и B
Соматостатин	Ангиотензин II
Обестатин	Гхрелин
Нейропептид S	Орексин A
Дельта-сон индуцирующий пептид	α-меланокортин
Туг-меланостатин	Меланинконцентрирующий гормон
Кальцитонин	Меланостатин
Атриальный натрийуретический пептид	Тиролиберин
Секретин	Натрийуретические пептиды мозга
Нейротрофический пептид поврежденного мозга	Глюкагонподобный пептид
	Глюкагон
	Бомбезинподобные пептиды

образующихся из различных высокомолекулярных предшественников [1]. Наряду с эндорфинами обнаружены и экзорфины — опиоидные пептиды, образующиеся при переваривании пищи: казоморфины — из молока, глюteni — из пшеницы, рубисколины — из шпината и др.

На данный момент общепринято относить к опиоидным четыре типа рецепторов:  $\mu$ -,  $\delta$ -,  $\kappa$ -ОР и ноцицептин-орфаниновый рецептор (НОР). С точки зрения регуляции тревожности наиболее изучены  $\mu$ -,  $\delta$ - и  $\kappa$ -ОР. Их различную роль в этом процессе продемонстрировали молекулярно-генетические исследования. Так, нокаут гена  $\delta$ -ОР приводит к повышению, а гена  $\mu$ -ОР — к снижению поведенческих проявлений тревожности у мышей; однозначных изменений тревожности у мышей с не экспрессирующим геном  $\kappa$ -ОР не обнаружено [37].

Фармакологические исследования показали, что введение животным селективных агонистов  $\delta$ -ОР оказывает анксиолитическое действие [78; 90]. Антагонисты  $\delta$ -ОР не только блокируют эффекты агонистов, но и сами в некоторых случаях оказывают анксиогенное действие [64; 70; 78], то есть эндогенные опиоиды осуществляют свое противотревожное действие через  $\delta$ -ОР. Неселективные агонисты, взаимодействующие как с  $\delta$ -, так и с  $\mu$ -ОР, как правило, тоже оказываются анксиолитиками [5; 7; 9; 42].

Агонисты  $\mu$ -ОР могут быть как анксиолитиками [55; 79; 90], так и анксиогенами [56]. Антагонисты  $\mu$ -ОР сами по себе преимущественно не влияют на тревожность животных, но могут оказывать анксиогенное действие [64; 70]. У мышей с нокаутом гена  $\delta$ -ОР [37] наблюдается снижение тревожности при введении им неселективного антагониста ОР налоксона. Для агонистов каппа-ОР более характерно анксиолитическое действие [56; 89], но в некоторых случаях (при введении непосредственно в миндалину) они проявляют свойства анксиогенов [70]. Снижение тревожности обнаружено при введении агонистов НОР [26].

Подводя итог молекулярно-генетическим и фармакологическим данным, можно сказать, что как экзогенно вводимые агонисты ОР, так и эндогенные опиоиды оказывают анксиолитическое действие через  $\delta$ -ОР, в то время как  $\mu$ - и  $\kappa$ -ОР могут опосредовать разнонаправленные эффекты на тревожность животных.

Неоднократно показано, что в условиях стресса, сопровождающегося увеличением тревожности животных, происходит усиление синтеза предшественников и выброса опиоидных пептидов в различных отделах

мозга [11; 17; 42; 70]. О том, что энкефалины при этом оказывают анксиолитическое действие, свидетельствует повышенный уровень тревожности у мышей с нокаут-геном препроэнкефалина [20]. Блокирование  $\delta$ - и  $\mu$ -ОР с помощью антагонистов также в некоторых случаях оказывает анксиогенное действие на животных [64; 78], что говорит об анксиолитическом действии эндогенных опиоидов, взаимодействующих с этими рецепторами. Таким образом, выброс эндогенных опиоидов — естественная противотревожная реакция опиоидной системы.

К эндогенным опиоидам в первую очередь относят опиоидные пептиды, среди которых наиболее известны энкефалины. Энкефалины — одни из самых короткоживущих регуляторных пептидов. Время их полужизни в организме исчисляется минутами. Неудивительно поэтому, что активность ферментов деградации энкефалинов играет существенную роль как в поведенческих проявлениях тревожности у животных, так и в предрасположенности к формированию некоторых форм тревожных расстройств у людей. Полиморфизм гена, кодирующего нейтральную эндопептидазу (энкефалиназу А), у человека ассоциирован с тревожными, тревожно-фобическими и обсессивно-компульсивными расстройствами [28], а полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), также участвующего в деградации энкефалинов, — с паническими расстройствами [71].

Анксиолитическим действием обладают ингибиторы энкефалиназ. Например, неселективный ингибитор большинства энкефалиндеградирующих ферментов, RB101 [69] и ингибиторы АПФ (каптоприл и SQ29,852) [29] снижали тревожность животных в ряде поведенческих тестов как при остром, так и при хроническом введении. Выраженность этих эффектов была сопоставима с эффектом диазепама, кроме того, ингибиторы АПФ в отличие от диазепама не вызывали синдрома отмены, а, наоборот, блокировали поведенческие проявления этого синдрома после хронического применения диазепама, никотина, алкоголя и кокаина [29]. Специально выведенные гипертензивные крысы демонстрировали повышенный уровень тревожности, и только на них, но не на их здоровых сородичей ингибитор АПФ эналаприл оказывал анксиолитическое действие [85]. Некоторая аналогия просматривается в клинике: у гипертензивных больных по сравнению со здоровыми людьми обнаружен более высокий уровень тревожности, который в результате лечения

ингибиторами АПФ несколько снижается [49]. Этот эффект можно объяснить как анксиолитическим действием препаратов, так и снижением тревожности, связанным с улучшением самочувствия больных.

Нами ранее было показано, что высокая скорость деградации энкефалинов характерна для высокотревожных мышей линии Balb/c [16], для здоровых людей с темпераментом меланхолического типа [15] (люди с этим типом личности наиболее предрасположены к тревожным расстройствам), а также для больных, страдающих генерализованным тревожным расстройством [8]. Было высказано предположение, что в этих случаях противотревожное действие должны оказывать ингибиторы энкефалиназ. Оказалось, что подобными свойствами обладает новый пептидный анксиолитик селанк, появившийся в российских аптеках в 2010 году. В экспериментах *in vitro* была продемонстрирована способность селанка и его пептидных фрагментов замедлять гидролиз лей-энкефалина ферментами плазмы крови человека и мозга крысы, в первую очередь АПФ [12]. Селанк оказывал селективное анксиолитическое действие на мышей Balb/c, которое сопровождалось увеличением времени полужизни энкефалина в крови [16] и блокировалось налоксоном [11], что дополнительно подтверждает опиоидный механизм действия препарата.

Клинические испытания продемонстрировали высокую эффективность селанка при лечении больных генерализованным тревожным расстройством и неврастенией. Анксиолитическое действие этого препарата сравнимо с действием бензодиазепинового транквилизатора медазепам. При этом в отличие от медазепам селанк также оказывает антиастеническое и психостимулирующее действие. Клинические улучшения при терапии селанком, но не медазепамом сопровождались снижением скорости деградации энкефалина в крови больных [10]. Это является дополнительным подтверждением связи одного из механизмов действия селанка с его способностью ингибировать энкефалиндеградирующие ферменты. Таким образом, экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о противотревожной роли опиоидных пептидов.

Опиоидная система реализует свои анксиолитические функции в тесном взаимодействии с другими нейрхимическими системами. Так, например, существуют данные о синергизме функций опиоидной и ГАМК-ергической систем. Они взаимодействуют на уровне пресинаптических и

постсинаптических рецепторов, в частности за счет общих путей внутриклеточной передачи сигнала [65]. Показано также, что введение морфина усиливает анксиолитический эффект мусцимола и увеличивает число ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов в таламусе и миндалине. Об опиоидной специфичности этого эффекта свидетельствует его отсутствие у мышей с нокаутом гена  $\mu$ -ОР [79]. Анксиолитический эффект каннабиноидов, механизм которого также связывают с активацией ГАМК-системы, блокируется антагонистами  $\mu$ - и  $\delta$ -, но не  $\kappa$ -ОР [19]. Активация опиоидной системы увеличивает эффективность бензодиазепиновых транквилизаторов. Так, гиперэкспрессия проэнкефалина в миндалине (путем введения туда соответствующего вирусного вектора) усиливает снижение тревожности под действием диазепам, причем этот эффект блокируется антагонистом  $\delta$ -, но не  $\mu$ -ОР [73]. Напротив, антагонисты ОР ослабляют анксиолитическое действие бензодиазепинов [17; 65; 89].

#### Холецистокинин

Изначально холецистокины (ХЦК) были обнаружены в ЖКТ, где они вместе с другими пептидами семейства гастринов стимулируют моторику и секрецию некоторых органов, особенно желчного пузыря. Затем было показано, что их содержание в мозге значительно выше, чем на периферии. ХЦК являются одними из самых распространенных нейропептидов в ЦНС с преимущественной локализацией в коре и лимбической системе [77], что определяет их существенную роль в регуляции многих поведенческих явлений, в том числе ингибирование пищедобывательного поведения, умеренные нейролептические свойства, индукция тревожности и страха [1]. В телах нейронов и нервных окончаниях ХЦК колокализированы со многими другими нейромедиаторами: дофамином, ГАМК, 5НТ, опиоидными пептидами [77].

Биологической активностью обладают октапептид ХЦК-8, его производная, сульфатированная по тирозину (ХЦК-8S), а также его С-концевые тетра- и пентапептидные фрагменты ХЦК-4 и -5. Эту активность они осуществляют через два известных типа метаботропных рецепторов: ХЦК-А и ХЦК-В. ХЦК-А-рецепторы высокоселективны к ХЦК-8S, в то время как аффинность ХЦК-В-рецепторов ко всем четырем вышеупомянутым пептидам примерно сходна. ХЦК-А-рецепторы более распространены на периферии, однако встречаются и в ЦНС

(преимущественно в мезолимбических отделах мозга). ХЦК-В-рецепторы более распространены в ЦНС в основном в коре и лимбической системе [77].

Существует множество данных, свидетельствующих о протривожной функции ХЦК. В ряде экспериментальных моделей показано, что ХЦК и агонисты ХЦК-В-, но не ХЦК-А-рецепторов усиливают поведенческие проявления тревожности животных и этот эффект блокируется антагонистами рецепторов В-типа, но не А-типа [35; 77]. Причем локальное введение препаратов в различные отделы мозга выявило базолатеральные ядра миндалина как основное место реализации анксиогенного действия ХЦК [35]. Увеличение количества мест связывания ХЦК в некоторых отделах мозга наблюдается в результате стресса, сопровождающегося увеличением тревожности животных [40]. Усиление синтеза ХЦК-В-рецепторов с использованием трансгенного подхода усиливает тревожность мышей [25]. Напротив, блокада экспрессии гена ХЦК-В-рецептора может приводить как к снижению тревожности животных [76], так и к ее повышению [66]. Выраженным анксиолитическим действием как при центральном, так и при периферическом введении обладают антисенсы, блокирующие синтез предшественника ХЦК [27]. Активная иммунизация крыс ХЦК-4 параллельно с нарастанием титра антител к ХЦК в крови приводит к снижению поведенческих проявлений тревожности [4].

Взаимосвязь между состоянием ХЦК-В-рецепторов и тревожностью продемонстрирована на линейных животных. Известно, что реакция замирания капюшонных крыс PVG в ответ на запах хищника значительно более выражена, чем у крыс Sprague-Dawley (SD). Между этими линиями обнаружен ряд отличий на уровне ХЦК-рецепторов. Во-первых, структура гена этого рецептора отличалась в 4 точках, во-вторых, плотность ХЦК-В-рецепторов в коре и гиппокампе PVG была значительно выше, чем у SD. В результате анксиолитический эффект антагонистов ХЦК-В-рецепторов и анксиогенное действие ХЦК-4 на PVG были значительно более выражены, чем на SD [91]. У крыс с повышенным анксиогенным ответом на агонист ХЦК-рецепторов карулеин обнаруживается повышенная плотность этих рецепторов в коре и гиппокампе [55].

Межлинейные отличия анксиолитического действия обнаружены и у пептидных антагонистов ХЦК-В-рецепторов ГБ-101 и ГБ-115. В тесте «открытое поле» эти

препараты снижали поведенческие проявления тревожности у мышей Balb/c и крыс MR, обладающих выраженной реакцией «замирания» в этом тесте, но не у мышей C57Bl/6 и крыс MNRA с активным типом поведения в стрессовой ситуации. Аналогичные различия в анксиолитическом эффекте препаратов на крыс MR и MNRA были обнаружены в других тестах [3].

Таким образом, анксиогенное действие агонистов [55] и анксиолитическое действие антагонистов ХЦК-В-рецепторов наблюдается в условиях тревожности, потенцированной дополнительными стрессорными воздействиями, либо у животных с исходно повышенным уровнем тревожности [35; 77].

ХЦК-система принимает участие в патогенезе тревожных расстройств у людей. Так, неоднократно показано, что введение агонистов ХЦК-В-рецепторов — ХЦК-4 и его аналога пентагастрина может провоцировать у людей панические атаки [22]. Исследование, проведенное на здоровых добровольцах, продемонстрировало, что чувствительность к пентагастрину коррелирует с некоторыми личностными характеристиками людей, в частности с их тревожностью [74]. При этом чувствительность больных с паническим расстройством к этим препаратам намного выше, чем у здоровых людей и больных другими формами тревожного расстройства, например социальными фобиями и обсессивно-компульсивными расстройствами, причем не было обнаружено влияния ХЦК на выраженность основных симптомов этих заболеваний [51]. Повышенную чувствительность больных паническими расстройствами к ХЦК связывают как с особенностями метаболизма этих пептидов, так и с состоянием ХЦК-рецепторов [22]. В частности, обнаружена ассоциация этого заболевания с полиморфизмом гена — предшественника ХЦК и ХЦК-В-рецептора [47].

Таким образом, не вызывает сомнений существенная роль ХЦК-системы в регуляции тревоги и уже более 10 лет обсуждается возможность создания новых анксиолитических препаратов на основе ингибиторов ХЦК-В-рецепторов [3; 13; 21; 22]. Однако до сих пор в литературе не появилось сообщений об успешном прохождении клинических испытаний подобными препаратами. Учитывая тесное взаимодействие ХЦК с другими нейрхимическими системами, в частности с опиоидной, можно предположить, что более успешным может оказаться комплексное воздействие на эти системы [40; 42].

ХЦК-система считается основной «антиопиоидной» пептидной системой. Этот

антагонизм проявляется в процессе регуляции тревоги, депрессии, восприятия боли, когнитивных и других функций [42], чему способствует совместная локализация ХЦК и опиоидергических нейронов в коре, лимбических и мезолимбических отделах мозга. В условиях стресса, сопровождающегося повышением тревожности, происходит одновременный выброс ХЦК [40; 42] и опиоидных пептидов [11; 17; 42; 70]. При этом высокий уровень тревожности у животных ассоциирован с пониженной экспрессией мРНК препроэнкефалина в тех отделах мозга, где наблюдается наиболее выраженное повышение уровня мРНК ХЦК в ответ на стресс [42]. То есть дисбаланс между этими двумя пептидергическими системами приводит к отклонению уровня тревожности от нормы.

На молекулярном уровне показано, что опиоидные пептиды и ХЦК обладают большой структурной схожестью, а ХЦК способны влиять на связывание опиоидов с  $\mu$ -,  $\delta$ - и  $\kappa$ -ОР [42]. Кроме того, в гидролизе ХЦК принимают участие энкефалиндеградирующие ферменты: энкефалиназа А и бестатинчувствительная аминопептидаза [61]. Конкуренция между энкефалинами и ХЦК за вышеупомянутые пептидазы замедляет их деградацию, что является еще одним механизмом взаимодействия между этими системами.

Об антагонистическом взаимодействии ХЦК- и опиоидной системами свидетельствуют и фармакологические данные. Так, ХЦК-8S ослабляет анальгетическое действие агонистов  $\mu$ -,  $\kappa$ -, но не  $\delta$ -ОР [58]. ХЦК-8 уменьшает амнестический эффект  $\alpha$ -эндорфина при введении в миндалину крыс [34]. Антидепрессивные эффекты ингибитора энкефалиназ RB-101 и антагонистов ХЦК-В-, но не ХЦК-А-рецепторов взаимно потенцируются [83]. Синтетический аналог мет-энкефалина ослабляет [42], а антагонист ОР налоксон потенцирует [55] анксиогенный эффект агонистов ХЦК-рецепторов. Напротив, анксиолитическое действие морфина уменьшается в присутствии агонистов ХЦК-В-рецепторов [55]. Предполагается, что в процессе регуляции тревоги ХЦК- и опиоидная системы реципрокно влияют на выброс ГАМК на пресинаптическом уровне [59].

Таким образом, учитывая природную способность ХЦК- и опиоидной систем взаимно регулировать друг друга, следует признать возможность сочетания антагонистов ХЦК-рецепторов с препаратами, пролонгирующими действие опиоидных пептидов

(в частности, ингибиторами энкефалиназ) для повышения эффективности лечения. Например, одновременное применение селанка и препарата ГБ-115 (готовящегося к клиническим испытаниям), возможно, расширит спектр тревожных расстройств, для лечения которых используются пептидные производные.

### КОРТИКОЛИБЕРИН

Кортиколиберин (кортикотропин-рилизинг-гормон или фактор (КРФ)) синтезируется преимущественно в гипоталамусе в виде предшественника, полиморфизм гена которого сопряжен с «поведенческим ингибированием» — характерологической чертой человека, являющейся фактором риска развития панических и фобических тревожных расстройств [84]. Наиболее известные функции КРФ — стимуляция эмоционального поведения и двигательной активности наряду с подавлением пищедобывательного и полового поведения, гипотензивное действие и активация гипофизарно-надпочечниковой системы в условиях стресса. Участие КРФ-системы в реализации как центральных, так и периферических проявлений повышенной тревожности, а также в патогенезе тревожных расстройств в настоящее время не вызывает сомнений. Считается, что значительная часть нейроэндокринных и поведенческих проявлений тревоги у больных, страдающих тревожно-депрессивными расстройствами, обусловлена гиперактивацией КРФ-системы [32]. Стойкую гиперактивацию глутаматергических нейронов базолатеральных ядер миндалины, ведущую к развитию панических и посттравматических стрессовых расстройств, связывают с активацией КРФ-системы в этом отделе мозга при хроническом стрессе [81]. Экспериментальным подтверждением взаимодействия КРФ- и глутаматергической систем миндалины в процессе реализации тревоги является тот факт, что альфа-спиральная производная КРФ, обладающая свойствами антагониста КРФ-рецепторов, блокирует анксиогенное действие NMDA на животных при введении в миндалину [92].

Известны два типа КРФ-рецепторов: КРФ<sub>1</sub> имеют более высокое сродство к КРФ и его природным аналогам, чем КРФ<sub>2</sub> [62]. Предполагается, что эндогенными лигандами КРФ<sub>2</sub>-рецепторов являются пептиды уркортины. Их сродство к КРФ<sub>2</sub>-рецепторам более чем на порядок выше, чем у КРФ, при

сходной аффинности этих пептидов к КРФ<sub>1</sub>-рецепторам [18; 33].

Повышение тревожности наблюдается при центральном введении животным КРФ, урокортина [23; 67] и селективного агониста КРФ<sub>2</sub>-рецепторов урокортина II [44]. Генетические манипуляции с отдельными компонентами КРФ-системы (КРФ, его рецепторы, белок — переносчик КРФ) у экспериментальных животных дают дополнительные подтверждения роли этой системы в регуляции тревожности [32]. Так, например, высокий уровень тревожности наблюдается у трансгенных мышей с повышенной продукцией КРФ [86]. Использование селективных агонистов и антагонистов КРФ<sub>2</sub>-рецепторов и изучение поведенческих особенностей животных, экспрессия белка этого рецептора у которых заблокирована, свидетельствуют о том, что роль КРФ<sub>2</sub>-рецепторов в регуляции тревоги может варьировать в зависимости от пола и линии животных, исходного уровня стресса, отдела мозга [44, 54]. Например, нокаут гена КРФ<sub>2</sub>-рецепторов вызывает усиление проявлений тревожности у самцов, но не у самок [18; 54].

В то же время блокада КРФ<sub>1</sub>-рецепторов практически всегда приводит к снижению тревожности [68]. Поэтому для создания анксиолитических препаратов, действующих на КРФ-систему, основные усилия были сосредоточены на получении антагонистов КРФ<sub>1</sub>-рецепторов. Были синтезированы как пептидные (астрессин, модифицированный аналог альфа-спирального фрагмента КРФ 9–41), так и более десятка низкомолекулярных антагонистов КРФ<sub>1</sub>-рецепторов, которые в преклинических испытаниях показали высокую эффективность на животных моделях стресс-индуцированных расстройств, в частности продемонстрировали анксиолитическое действие [52; 57; 68; 86]. Ряд из них прошли клинические испытания, проявив безопасность и эффективность в редукции симптомов тревоги и депрессии [46; 53]. Обсуждается возможность использования антагонистов КРФ-рецепторов при терапии генерализованного тревожного расстройства [48].

### ТАХИКИНИНЫ

К семейству тахикининов относятся вещество Р, нейрокинины А и В, а также ряд других пептидов, включая недавно открытые эндокинины и хемокнины. Впервые обнаруженной функцией тахикининов было влияние на сосудистое сокращение (гипотензивный эффект). В дальнейшем было

показано, что эти пептиды участвуют в регуляции не только сердечно-сосудистой, но и дыхательной, пищеварительной, иммунной (провоспалительные пептиды) и ЦНС (ноцицепция, эмоциональная сфера) [24].

Обнаружено три типа метаботропных нейрокининовых (НК) рецепторов. НК<sub>1</sub>- и НК<sub>3</sub>-рецепторы широко распространены в ЦНС, в частности, в тех ее отделах, которые участвуют в стресс-реакции, формировании тревожных ощущений: гиппокампе, гипоталамусе, миндалине, фронтальной коре [45]. НК<sub>2</sub>-рецепторы чаще встречаются на периферии, но обнаружены и в ряде отделов мозга, в частности в лимбической системе [38].

Тахикининовая система находится в тесной пространственной и функциональной взаимосвязи с моноаминовыми системами. Так, продукция вещества Р и экспрессия НК<sub>1</sub>-рецепторов показана в областях локализации 5НТ- и НА-нейронов. В частности, нервные окончания, продуцирующие вещество Р, в ядрах шва иннервируют 5НТ-нейроны, а в голубом пятне — НА-нейроны, на которых, в свою очередь, обнаружены НК<sub>1</sub>-рецепторы. Фармакологическая или генетическая инактивация НК<sub>1</sub>-рецепторов повышает уровень трансмиссии 5НТ, дофамина и НА в мозге животных [45]. Помимо модуляции моноаминергических систем, показан еще один возможный биологический механизм участия вещества Р в повышении уровня тревожности: взаимодействуя с НК<sub>1</sub>-рецепторами, этот пептид стимулирует экспрессию КРФ<sub>1</sub>-рецепторов [39], протревожная роль которых обсуждалась выше.

В ряде экспериментальных моделей показано, что центральное введение вещества Р может как повышать уровень тревожности животных (эффект блокируется антагонистами НК<sub>1</sub>-рецепторов) [75], так и оказывать анксиолитическое действие, которое также блокируется антагонистами НК<sub>1</sub>-рецепторов и проявляется не только при центральном, но и при периферическом введении [41; 87]. В отличие от эффектов многих других анксиолитиков снижение тревожности под действием вещества Р сопровождается не подавлением, а улучшением когнитивных функций, предположительно за счет активации ацетилхолиновой и дофаминовой систем [41]. Считается, что анксиогенный эффект опосредован С-концевым участком вещества Р. Это было продемонстрировано при центральном введении двух фрагментов этого пептида. С-концевой (6–11) пептид повышал тревожность крыс, причем этот эффект блокировался селективным

НК<sub>1</sub>-антагонистом. Напротив, N-концевой фрагмент (1–7) вещества Р оказывал анксиолитическое действие, которое, однако, сохранялось при блокаде НК<sub>1</sub>-рецепторов [30].

В настоящее время в клинической практике используется НК<sub>1</sub>-антагонист — апрепитант (МК-0869) для лечения некоторых соматических осложнений, связанных с химиотерапией при онкологических заболеваниях [24]. Первые клинические испытания его и двух других антагонистов НК<sub>1</sub>-рецепторов при некоторых формах депрессии показали, что по способности редуцировать симптомы тревоги и депрессии они сравнимы с ингибиторами обратного захвата серотонина [45; 75]. Однако на третьей фазе клинических исследований этого препарата его эффективность как антидепрессанта не подтвердилась [24; 45; 75]. Проводятся клинические испытания селективного НК<sub>1</sub>-антагониста вофопитанта (GR-205171) для лечения посттравматического тревожного расстройства [60].

Нейрокинин А, взаимодействующий преимущественно с НК<sub>2</sub>-рецепторами, а также его аналог [ -Ala8] нейрокинин А (4–10), являющийся селективным агонистом этих рецепторов, при центральном введении оказывают выраженное анксиогенное действие на животных [38]. Непептидные антагонисты этих рецепторов обладают анксиолитическим действием [38; 45]. Клинические испытания антагонистов НК<sub>2</sub>-рецепторов уже проводятся [45]. Антагонисты НК<sub>3</sub>-рецепторов обсуждаются в связи с терапией шизофрении [24].

## ЭНДОЗЕПИНЫ

Эндозепины — наиболее яркий пример протривожных пептидов. Они, так же как и опиоидные пептиды, были открыты как эндогенные лиганды рецепторов к экзогенным фармакопрепаратам. Как выяснилось уже после внедрения бензодиазепинов в клиническую практику, эти препараты блокируют связывание эндогенных соединений (эндозепинов и бета-карболинов) с бензодиазепиновыми рецепторами. Взаимодействуя с этими рецепторами, эндозепины подавляют активность ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов и оказывают действие, обратное действию ГАМК и ее аналогов, — беспокойство, страх, проконфликтный эффект [1].

Эндозепины (ингибитор связывания диазепам, октадеканейропептид) образуются в организме из высокомолекулярного предшественника, причем полиморфизм в гене этого предшественника ассоциирован

с паническими тревожными расстройствами [88]. Фармакологически показано, что при центральном введении эндозепины дозозависимо усиливают проявления тревожности животных в ряде тестов и этот эффект блокируется бензодиазепиновыми транквилизаторами [31]. Протривожными свойствами обладает не только октадеканейропептид, но и его 8- [31] и 6-членные фрагменты [1; 6]. Напротив, активная иммунизация крыс эндозепинами приводит к стойкому снижению поведенческих проявлений их тревожности [2].

Наиболее высокие концентрации эндозепинов обнаружены в миндалине, гипоталамусе и гиппокампе — отделах мозга, напрямую связанных с регуляцией тревоги [87]. В условиях психологического, но не физического стресса в мозге животных происходит значительное и относительно продолжительное повышение как иммунореактивности эндозепинов, так и экспрессии мРНК его предшественника. Эти эффекты более выражены у животных с исходно высоким уровнем тревожности и блокируются бензодиазепиновыми транквилизаторами [50; 87]. Повышение уровня эндозепинов в мозге и спинномозговой жидкости зафиксировано и у больных, страдающих рядом заболеваний, сопровождающихся повышенной тревогой и страхами [50].

Таким образом, протривожные свойства эндозепинов не вызывают сомнений. Предлагается считать их биологическими маркерами тревоги [50]. Фармакологические препараты, блокирующие эффекты этих пептидов, — бензодиазепины — уже давно найдены и в настоящий момент наиболее распространены в клинике тревожных расстройств.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В таблице приведен список регуляторных пептидов, участие которых в регуляции тревоги на данный момент продемонстрировано в экспериментальных исследованиях и в некоторых случаях в клинической практике. Помимо уже описанных выше, следует обратить внимание на такие протривожные пептиды, как нейропептид Y. Обсуждается возможность создания новых анксиолитических препаратов на основе агонистов Y1-рецепторов и/или антагонистов Y2-ауторецепторов [43]. Однако сообщений о клинических испытаниях подобных препаратов в настоящее время в литературе нет. Галаниновая система рассматривается в качестве перспективного

объекта для создания антидепрессантов и анксиолитических препаратов, в частности для лечения посттравматического стрессового синдрома [46]. Окситоцин также является противотревожным пептидом, и эта его роль особенно выражена в комплексе с женскими половыми гормонами — эстрогенами [63].

Функциональный антагонист окситоцина вазопрессин на уровне ЦНС осуществляет протревожные функции через  $V_1$ -рецепторы. Обсуждается перспектива создания анксиолитических препаратов — антагонистов этих рецепторов [46; 52]. Подобные препараты могут быть более эффективны в комплексе с другими пептидергическими препаратами, например с антагонистами КРФ-рецепторов. Предполагается, что препараты, подавляющие синтез ангиотензина II и/или блокирующие ангиотензиновые рецепторы, могут быть эффективны при сочетании гипертензии с тревожными, депрессивными и когнитивными расстройствами [36].  $\alpha$ -меланокортин и меланинконцентрирующий пептиды являются также анксиогенами, и ряд авторов всерьез рассматривают антагонисты некоторых подтипов их рецепторов как возможные анксиолитические препараты и/или антидепрессанты [82]. Можно предположить, что этот список будет пополняться

по мере исследования роли уже известных пептидов в процессе ангиогенеза и открытия новых биологически активных пептидов.

В соответствии с представлением о пептидном континууме, введенным И.П. Ашмаринным [1], каждый пептид принимает участие в регуляции, как правило, нескольких биологических функций, а в регуляции каждой функции принимает участие несколько биологически активных пептидов. Благодаря большому количеству пептидов каждая функция оказывается надежно «застрахованной» на случай «поломки» одной из пептидных систем. Кроме того, функциональный континуум системы регуляторных пептидов создает возможность для относительно плавного, непрерывного перехода от одного комплекса совместимых функций к другому. В случае процесса ангиогенеза это объясняет невозможность рассмотрения биологических механизмов, участвующих в регуляции тревоги, вне связи с рядом других функций ЦНС: когнитивных процессов, социального, сексуального, пищевого и других форм поведения. С другой стороны, при разработке новых анксиолитических препаратов необходимо учитывать возможность комплексного воздействия на взаимосвязанные системы регуляторных пептидов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ашмарин И.П., Стукалова П.В., Ещенко Н.Д. Биохимия мозга. — СПб.: Изд-во СПб. ун-та, 1999.
2. Ашмарин И.П., Вакулина О.П., Рожанец В.В. и др. Увеличение порога чувствительности и устойчивости к стрессу у крыс после иммунизации против фрагментов ингибитора связывания диазепама // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 1992. — Т. 113, № 3. — С. 270–273.
3. Гудашева Т.А., Кирьянова Е.П., Колик Л.Г. и др. Дизайн и синтез дипептидных аналогов холецистокинина-4 с анксиолитическими и ангиогенными свойствами // Биоорг. хим. — 2007. — Т. 33, № 4. — С. 413–420.
4. Данилова Р.А., Рудько О.И., Короткова Т.М. и др. Эффект иммунизации фрагментом холецистокинина (30–33) на поведение белых крыс // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2000. — Т. 86, № 9. — С. 1167–1174.
5. Дубынин В.А., Ивлева Ю.А., Каменский А.А. Нейротропная активность опиоидных пептидов пищевого происхождения бета-казоморфинов // Усп. физиол. наук — 2004. — Т. 35, № 1. — С. 83–101.
6. Жданова И.В., Кордзадзе Р.Н., Пляшкевич Ю.Г. Изменение эмоционально обусловленного поведения крыс под действием гексапептидного фрагмента GLLDLK белка ингибитора связывания диазепама // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 1991. — Т. 111, № 2. — С. 165–168.
7. Зозуля А.А., Кост Н.В., Торопов А.В. и др. Зависимость иммуномодулирующих и поведенческих эффектов опиоидного пептида даларгина от характеристик высшей нервной деятельности крыс // Иммунология — 1996. — № 5. — С. 25–29.
8. Зозуля А.А., Кост Н.В., Соколов О.Ю. и др. Ингибирующий эффект селанка на активность энкефалиндеградирующих ферментов как один из возможных механизмов его анксиолитического действия // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 2001. — Т. 131, № 4. — С. 376–378.
9. Зозуля А.А., Мешавкин В.К., Торопов А.В. и др. Анксиолитическое действие даларгина на поведение крыс в конфликтном тесте Вогеля и «Приподнятом крестообразном лабиринте» // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 1999. — Т. 127, № 2. — С. 211–214.
10. Зозуля А.А., Незнамов Г.Г., Сюняков Т.С. и др. Эффективность нового пептидного анксиолитика Селанк при терапии генерализованного тревожного расстройства и неврастении: возможное участие эндоргенной опиоидной системы в реализации действия препарата // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2008. — № 4. — С. 38–47.



11. Кост Н.В., Мешавкин В.К., Соколов О.Ю. и др. Биологические основы индивидуальной вариабельности анксиолитического действия опиоидов // Вестн. РАМН — 2007. — № 3. — С. 24–33.
12. Кост Н.В., Соколов О.Ю., Габаева М.В. и др. Ингибирующее действие семакса и селанка на энкефалиндеградирующие ферменты сыворотки крови человека // Биоорг. хим. — 2001. — Т. 27, № 3. — С. 180–183.
13. Проскурякова Т.В. Роль холецистокининовой системы в регуляции состояния тревоги // Рос. психiatr. журн. — 2000. — № 1. — С. 61–65.
14. Смулевич А.Б., Ротштейн В.Г., Озеров В.Н. и др. Эпидемиологическая характеристика больных с тревожно-фобическими расстройствами — тревога и обсессии. — М., 1998.
15. Соколов О.Ю., Габаева М.В., Гуревич К.Г. и др. Определение общей энкефалиназной активности плазмы крови человека // Нейрохимия. — 2000. — Т. 17, № 2. — С. 150–156.
16. Соколов О.Ю., Мешавкин В.К., Кост Н.В. и др. Сравнительный анализ поведенческих эффектов селанка и его действия на активность энкефалиндеградирующих ферментов плазмы крови мышей с различным фенотипом эмоционально-стрессовой реакции // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 2002. — Т. 133. — С. 158–161.
17. Agmo A., Belzung C. The role of subtypes of the opioid receptor in the anxiolytic action of chlordiazepoxide // Neuropharmacology. — 1998. — Vol. 37, № 2. — P. 223–232.
18. Bale T.L., Contarino A., Smith G.W. et al. Mice deficient for corticotropin-releasing hormone receptor-2 display anxiety-like behaviour and are hypersensitive to stress // Nat. Genet. — 2000. — Vol. 24, № 4. — P. 410–414.
19. Berrendero F., Maldonado R. Involvement of the opioid system in the anxiolytic-like effects induced by Delta(9)-tetrahydrocannabinol // Psychopharmacology (Berl.). — 2002. — Vol. 163, № 1. — P. 111–117.
20. Bilkei-Gorzo A., Racz I., Michel K. et al. Behavioral phenotype of pre-proenkephalin-deficient mice on diverse congenic backgrounds // Psychopharmacology (Berl.). — 2004. — Vol. 176, № 3–4. — P. 343–352.
21. Bourin M., Malinge M., Vasar E. et al. Two faces of cholecystokinin: anxiety and schizophrenia // Fundam. Clin. Pharmacol. — 1996. — Vol. 10, № 2. — P. 116–126.
22. Bradwejn J., Koszycki D. Cholecystokinin and panic disorder: past and future clinical research strategies // Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl. — 2001. — Vol. 234. — P. 19–27.
23. Britton K.T., Lee G., Vale W. et al. Corticotropin releasing factor (CRF) receptor antagonist blocks activating and 'anxiogenic' actions of CRF in the rat // Brain Res. — 1986. — Vol. 369, № 1–2. — P. 303–306.
24. Chahl L.A. Tachykinins and neuropsychiatric disorders // Curr. Drug Targets. — 2006. — Vol. 7, № 8. — P. 993–1003.
25. Chen Q., Nakajima A., Meacham C. et al. Elevated cholecystokinergic tone constitutes an important molecular/neuronal mechanism for the expression of anxiety in the mouse // Proc. Natl. Acad. Sci. USA — 2006. — Vol. 103, № 10. — P. 3881–3886.
26. Chiou L.C., Liao Y.Y., Fan P.C. et al. Nociceptin/orphanin FQ peptide receptors: pharmacology and clinical implications // Curr. Drug Targets. — 2007. — Vol. 8, № 1. — P. 117–135.
27. Cohen H., Kaplan Z., Matar M.A. et al. Different pathways mediated by CCK1 and CCK2 receptors: effect of intraperitoneal mrna antisense oligodeoxynucleotides to cholecystokinin on anxiety-like and learning behaviors in rats // Depress Anxiety. — 2004. — Vol. 20, № 3. — P. 139–152.
28. Comings D., Dietz G., Blake H. et al. Association of neutral endopeptidase (MME) gene with anxiety // Psychiatr. Genet. — 2000. — Vol. 20, № 2. — P. 91–94.
29. Costall B., Domeney A.M., Gerrard P.A. et al. Effects of captopril and SQ29,852 on anxiety-related behaviours in rodent and marmoset // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1990. — Vol. 36, № 1. — P. 13–20.
30. De Araujo J.E., Huston J.P., Brandao M.L. Opposite effects of substance P fragments C (anxiogenic) and N (anxiolytic) injected into dorsal periaqueductal gray // Eur. J. Pharmacol. — 2001. — Vol. 432, № 1. — P. 43–51.
31. De Mateos-Verchere J.G., Leprince J., Tonon M.C. et al. The octadecaneuropeptide ODN induces anxiety in rodents: possible involvement of a shorter biologically active fragment // Peptides. — 1998. — Vol. 19, № 5. — P. 841–848.
32. Deussing J.M., Wurst W. Dissecting the genetic effect of the CRH system on anxiety and stress-related behaviour // C. R. Biol. — 2005. — Vol. 328, № 2. — P. 199–212.
33. Donaldson C.J., Sutton S.W., Perrin M.H. et al. Cloning and characterization of human urocortin // Endocrinology. — 1996. — Vol. 137, № 5. — P. 2167–2170.
34. Flood J.F., Garland J.S., Morley J.E. Evidence that cholecystokinin-enhanced retention is mediated by changes in opioid activity in the amygdala // Brain Res. — 1992. — Vol. 585. — P. 94–104.
35. Frankland P.W., Josselyn S.A., Bradwejn J. et al. Activation of amygdala cholecystokinin B receptors potentiates the acoustic startle response in the rat // J. Neurosci. — 1997. — Vol. 17. — P. 1838–1847.
36. Gard P.R. Angiotensin as a target for the treatment of Alzheimer's disease, anxiety and depression // Expert. Opin. Ther. Targets. — 2004. — Vol. 8, № 1. — P. 7–14.
37. Gaveriaux-Ruff C., Kieffer B.L. Opioid receptor genes inactivated in mice: the highlights // Neuropeptides. — 2002. — Vol. 36, № 2–3. — P. 62–71.
38. Griebel G., Moindrot N., Aliaga C. et al. Characterization of the profile of neurokinin-2 and neurotensin receptor antagonists in the mouse defense test battery // Neurosci. Biobehav. Rev. — 2001. — Vol. 25, № 7–8. — P. 619–626.
39. Hamke M., Herpfer I., Lieb K. et al. Substance P induces expression of the corticotropin-releasing factor receptor 1 by activation of the neurokinin-1 receptor // Brain Res. —

2006. — Vol. 1102, № 1. — P. 135–144.
40. Harro J. CCK and NPY as anti-anxiety treatment targets: promises, pitfalls, and strategies // *Amino Acids*. — 2006. — Vol. 31, № 3. — P. 215–230.
  41. Hasenohrl R.U., Jentjens O., De Souza Silva M.A. et al. Anxiolytic-like action of neurokinin substance P administered systemically or into the nucleus basalis magnocellularis region // *Eur. J. Pharmacol.* — 1998. — Vol. 354, № 2–3. — P. 123–133.
  42. Hebb A.L.O., Poulin J.-F., Roach S.P. et al. Cholecystokinin and endogenous opioid peptides: interactive influence on pain, cognition, and emotion // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* — 2005. — Vol. 29. — P. 1225–1238.
  43. Heilig M. The NPY system in stress, anxiety and depression // *Neuropeptides*. — 2004. — Vol. 38, № 4. — P. 213–224.
  44. Henry B., Vale W., Markou A. The effect of lateral septum corticotropin-releasing factor receptor 2 activation on anxiety is modulated by stress // *J. Neurosci.* — 2006. — Vol. 26, № 36. — P. 9142–9152.
  45. Herpfer I., Lieb K. Substance P receptor antagonists in psychiatry: rationale for development and therapeutic potential // *CNS Drugs*. — 2005. — Vol. 19, № 4. — P. 275–293.
  46. Holmes A., Heilig M., Rupniak N.M. et al. Neuropeptide systems as novel therapeutic targets for depression and anxiety disorders // *Trends. Pharmacol. Sci.* — 2003. — Vol. 24, № 11. — P. 580–588.
  47. Hosing V.G., Schirmacher A., Kühlenbaumer G. et al. Cholecystokinin- and cholecystokinin-B-receptor gene polymorphisms in panic disorder // *J. Neural Transm. Suppl.* — 2004. — Vol. 68. — P. 147–156.
  48. Jetty P.V., Charney D.S., Goddard A.W. Neurobiology of generalized anxiety disorder // *Psychiatr. Clin. North. Am.* — 2001. — Vol. 24, № 1. — P. 75–97.
  49. Karwowska-Polecka W., Halicka D., Jakubow P. et al. The effect of enalapril and captopril on emotional processes in hypertensive patients // *Psychiatr. Pol.* — 2002. — Vol. 36, № 4. — P. 591–601.
  50. Katsura M., Ohkuma S. Functional involvement of endogenous anxiogenic neuropeptide in brains // *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*. — 2004. — Vol. 24, № 3. — P. 119–123.
  51. Katzman M.A., Koszycki D., Bradwejn J. Effects of CCK-tetrapeptide in patients with social phobia and obsessive-compulsive disorder // *Depress Anxiety*. — 2004 — Vol. 20, № 2. — P. 51–58.
  52. Keck M.E. Corticotropin-releasing factor, vasopressin and receptor systems in depression and anxiety // *Amino Acids*. — 2006. — Vol. 31, № 3. — P. 241–250.
  53. Kehne J., De Lombaert S. Non-peptidic CRF1 receptor antagonists for the treatment of anxiety, depression and stress disorders // *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* — 2002. — Vol. 1, № 5. — P. 467–493.
  54. Kishimoto T., Radulovic J., Radulovic M. et al. Deletion of *crhr2* reveals an anxiolytic role for corticotropin-releasing hormone receptor-2 // *Nat. Genet.* — 2000. — Vol. 24, № 4. — P. 415–419.
  55. Koks S., Soosaar A., Voikar V. et al. BOC-CCK-4, CCK(B) receptor agonist, antagonizes anxiolytic-like action of morphine in elevated plus-maze // *Neuropeptides*. — 1999. — Vol. 33, № 1. — P. 63–69.
  56. Kudryavtseva N.N., Gerrits M.A., Avgustinovich D.F. et al. Modulation of anxiety-related behaviors by mu- and kappa-opioid receptor agonists depends on the social status of mice // *Peptides*. — 2004. — Vol. 25, № 8. — P. 1355–1363.
  57. Lelas S., Wong H., Li Y.W. et al. Anxiolytic-like effects of the corticotropin-releasing factor 1 antagonist DMP904 [4-(3-pentylamino)-2,7-dimethyl-8-(2-methyl-4-methoxyphenyl)-pyrazolo-[1,5-a]-pyrimidine] administered acutely or chronically at doses occupying central CRF1 receptors in rats // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2004. — Vol. 309, № 1. — P. 293–302.
  58. Liu N.J., Xu T., Xu C. et al. Cholecystokinin octapeptide reverses mu-opioid-receptor-mediated inhibition of calcium current in rat dorsal root ganglion neurons // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1995. — Vol. 275. — P. 1293–1299.
  59. Ma K.T., Si J.Q., Zhang Z.Q. et al. Modulatory effect of CCK-8S on GABA-induced depolarization from rat dorsal root ganglion // *Brain Res.* — 2006. — Vol. 1121, № 1. — P. 66–75.
  60. Madaan V., Wilson DR. Neuropeptides: relevance in treatment of depression and anxiety disorders // *Drug News Perspect.* — 2009. — Vol. 22, № 6. — P. 319–324.
  61. Matsas R., Turner A.J., Kenny A.J. Endopeptidase-24.11 and aminopeptidase activity in brain synaptic membranes are jointly responsible for the hydrolysis of cholecystokinin octapeptide (CCK-8) // *FEBS Lett.* — 1984. — Vol. 175, № 1. — P. 124–128.
  62. McCarthy J.R., Heinrichs S.C., Grigoriadis D.E. Recent advances with the CRF1 receptor: design of small molecule inhibitors, receptor subtypes and clinical indications // *Curr. Pharm. Des.* — 1999. — Vol. 5, № 5. — P. 289–315.
  63. McCarthy M.M., McDonald C.H., Brooks P.J., Goldman D. An anxiolytic action of oxytocin is enhanced by estrogen in the mouse // *Physiol. Behav.* — 1996. — Vol. 60. — P. 1209–1215.
  64. McNally G.P., Pigg M., Weidemann G. Blocking, unblocking, and overexpectation of fear: a role for opioid receptors in the regulation of Pavlovian association formation // *Behav. Neurosci.* — 2004. — Vol. 118, № 1. — P. 111–120.
  65. Megarbane B., Gueye P., Baud F. Interactions between benzodiazepines and opioids // *Ann. Med. Interne (Paris)*. — 2003. — Vol. 154, Spec No 2. — S. 64–72.
  66. Miyasaka K., Kobayashi S., Ohta M. et al. Anxiety-related behaviors in cholecystokinin-A, B, and AB receptor gene knockout mice in the plus-maze // *Neurosci. Lett.* — 2002. — Vol. 335, № 2. — P. 115–118.
  67. Moreau J.L., Kilpatrick G., Jenck F. Urocortin, a novel neuropeptide with anxiogenic-like properties // *Neuroreport*. — 1997. — Vol. 8, № 7. — P. 1697–1701.

68. Muller M.B., Zimmermann S., Sillaber I. et al. Limbic corticotropin-releasing hormone receptor 1 mediates anxiety-related behavior and hormonal adaptation to stress // *Nat. Neurosci.* — 2003. — Vol. 6, № 10. — P. 1100–1107.
69. Nieto M.M., Guen S.L., Kieffer B.L. et al. Physiological control of emotion-related behaviors by endogenous enkephalins involves essentially the delta opioid receptors // *Neuroscience.* — 2005. — Vol. 135, № 2. — P. 305–313.
70. Narita M., Kaneko C., Miyoshi K. et al. Chronic pain induces anxiety with concomitant changes in opioidergic function in the amygdala // *Neuropsychopharmacology.* — 2006. — Vol. 31, № 4. — P. 739–750.
71. Olsson M., Annerbrink K., Westberg L. et al. Angiotensin-related genes in patients with panic disorder // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* — 2004. — Vol. 127, № 1. — P. 81–84.
72. Pert C.B., Snyder S.H. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue // *Science.* — 1973. — Vol. 179. — P. 1011–1014.
73. Primeaux S.D., Wilson S.P., McDonald A.J. et al. The role of delta opioid receptors in the anxiolytic actions of benzodiazepines // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 2006. — Vol. 85, № 3. — P. 545–554.
74. Radu D., Ahlin A., Svanborg P., Lindfors N. Pentagastrin test for anxiety, psychophysiology and personality // *Psychopharmacology (Berl.)*. — 2003. — Vol. 166, № 2. — P. 139–145.
75. Ranga K., Krishnan R. Clinical experience with substance P receptor (NK1) antagonists in depression // *J. Clin. Psychiatry.* — 2002. — Vol. 63, Suppl. 11. — P. 25–29.
76. Raud S., Runkorg K., Veraksits A. et al. Targeted mutation of CCK2 receptor gene modifies the behavioural effects of diazepam in female mice // *Psychopharmacology (Berl.)*. — 2003. — Vol. 168, № 4. — P. 417–425.
77. Rotzinger S., Vaccarino F.J. Cholecystokinin receptor subtypes: role in the modulation of anxiety-related and reward-related behaviours in animal models // *J. Psychiatry Neurosci.* — 2003. — Vol. 28, № 3. — P. 171–181.
78. Saitoh A., Yoshikawa Y., Onodera K. et al. Role of delta-opioid receptor subtypes in anxiety-related behaviors in the elevated plus-maze in rats // *Psychopharmacology (Berl.)*. — 2005. — Vol. 182, № 3. — P. 327–334.
79. Sasaki K., Fan L.W., Tien L.T. et al. The interaction of morphine and gamma-aminobutyric acid (GABA)ergic systems in anxiolytic behavior: using mu-opioid receptor knockout mice // *Brain Res. Bull.* — 2002. — Vol. 57, № 5. — P. 689–694.
80. Selye H. What is stress? // *Metabolism.* — 1956. — Vol. 5, № 5. — P. 525–530.
81. Shekhar A., Truitt W., Rainnie D. et al. Role of stress, corticotropin releasing factor (CRF) and amygdala plasticity in chronic anxiety // *Stress.* — 2005. — Vol. 8, № 4. — P. 209–219.
82. Shimazaki T., Yoshimizu T., Chaki S. Melanin-concentrating hormone MCH1 receptor antagonists: a potential new approach to the treatment of depression and anxiety disorders // *CNS Drugs.* — 2006. — Vol. 20, № 10. — P. 801–811.
83. Smadja C., Ruiz F., Coric P. et al. CCK-B receptors in the limbic system modulate the antidepressive effects induced by endogenous enkephalins // *Psychopharmacology (Berl.)*. — 1997. — Vol. 132, № 3. — P. 227–236.
84. Smoller J.W., Yamaki L.H., Fagerness J.A. et al. The corticotropin-releasing hormone gene and behavioral inhibition in children at risk for panic disorder // *Biol. Psychiatry.* — 2005. — Vol. 57, № 12. — P. 1485–1492.
85. Srinivasan J., Suresh B., Ramanathan M. Differential anxiolytic effect of enalapril and losartan in normotensive and renal hypertensive rats // *Physiol. Behav.* — 2003. — Vol. 78, № 4–5. — P. 585–591.
86. Stenzel-Poore M.P., Heinrichs S.C., Rivest S. et al. Overproduction of corticotropin-releasing factor in transgenic mice: a genetic model of anxiogenic behavior // *J. Neurosci.* — 1994. — Vol. 14, № 5, Pt. 1. — P. 2579–2584.
87. Sudakov S.K., Medvedeva O.F., Rusakova I.V. et al. Differences in genetic predisposition to high anxiety in two inbred rat strains: role of substance P, diazepam binding inhibitor fragment and neuropeptide Y // *Psychopharmacology (Berl.)*. — 2001. — Vol. 154, № 4. — P. 327–335.
88. Thoeringer C.K., Binder E.B., Salyakina D. et al. Association of a Met88Val diazepam binding inhibitor (DBI) gene polymorphism and anxiety disorders with panic attacks // *J. Psychiatr. Res.* 2007. — Vol. 41, № 7. — P. 579–584.
89. Tsuda M., Suzuki T., Misava M. et al. Involvement of the opioid system in the anxiolytic effect of diazepam in mice // *Eur. J. Pharm.* — 1996. — Vol. 307, №1. — P. 7–14.
90. Vivian J.A., Miczek K.A. Effects of mu and delta opioid agonists and antagonists on affective vocal and reflexive pain responses during social stress in rats // *Psychopharmacology (Berl.)*. — 1998. — Vol. 139, № 4. — P. 364–375.
91. Wang H., Wong P.T., Spiess J. et al. Cholecystokinin-2 (CCK2) receptor-mediated anxiety-like behaviors in rats // *Neurosci. Biobehav. Rev.* — 2005. — Vol. 29, № 8. — P. 1361–1373.
92. Wieronska J.M., Szewczyk B., Palucha A. et al. Involvement of CRF but not NPY in the anxiety regulation via NMDA receptors // *Pol. J. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 55, № 6. — P. 1119–1124.

**Сведения об авторах**

Кост Наталья Владимировна — НЦПЗ РАМН; e-mail: nat-kost@yandex.ru;

Мешавкин Виктор Константинович — НЦПЗ РАМН; e-mail: Meshavkin@yandex.ru

Зозуля Андрей Александрович

УДК 61 (09): 616.89

## Заболевания, соответствующие шизофрении, в «Душевных болезнях» (1834) П. А. Бутковского (к 175-летию выхода первого руководства и преподавания психиатрии в России)

Двирский А. Е.

Крымский государственный медицинский университет имени С. И. Георгиевского, Симферополь, Украина



76

В первом руководстве по психиатрии «Душевные болезни» (1834) профессор П. А. Бутковский внес значительный вклад в развитие частной психиатрии в России. Он представил нозологические критерии и описал ряд заболеваний, соответствующих шизофрении.

**Ключевые слова:** П. А. Бутковский; психопатологические расстройства; шизофрения.

In the first guidance on the psychiatry «Mental Disease» (1834) the professor P. A. Butkovsky brought a significant contribution to development of private psychiatry in Russia. He represented nosology criteria and described the row of diseases proper to schizophrenia.

**Keywords:** P. A. Butkovsky; psychopathologic disorders; schizophrenia.

В предыдущем сообщении [4] была представлена симптоматика, свойственная шизофрении, в первом российском учебнике психиатрии «Душевные болезни, изложенные сообразно началам нынешнего учения психиатрии в общем и частном, теоретическом и практическом ее содержании», которые были опубликованы П. А. Бутковским [1] в 1834 году. Настоящее сообщение посвящено анализу заболеваний, соответствующих шизофрении.

«При начертании душевных болезней» П. А. Бутковский [1] базировался на впервые представленных в психиатрии нозологических критериях, согласно которым «душевные болезни, так же как и телесные, имеют свои предвестники, свое течение, свои переходы и исходы» (ч. I, с. 63, 64). Систематика душевных болезней основывалась на анатомо-физиологических представлениях и концепции гиперстениастиении. По мнению Д. Д. Федотова [21], уровень систематики психических заболеваний в первой половине XIX столетия был выше, чем классификации J. Esquirol и П. П. Малиновского.

Во второй части «Душевных болезней» (1834) П. А. Бутковский [1] представил описание «болезней в особенности». К ним он не относил впервые описанный им «класс чудаков», который соответствует современной психопатии [5]. Изложение отдельных душевных болезней П. А. Бутковским [1] проводилось по единой схеме, которая включала название заболевания, его специфические свойства, клинические проявления, течение, исходы, сопряжения, предсказание, причины и лечение.

П. А. Бутковский [1] выделял три варианта течения заболеваний: «...бывает непрерывное (*vesania continua*), имеющее

обыкновенно правильное течение и известное продолжение; либо послабляющее (*v. remittens*), в продолжение которого в известное время отмечается явное уменьшение припадков; либо перемежающее (*v. intermittens*), которое... возвращается с правильными или неправильными перемежками» (т. I, с. 64). В отличие от П. А. Бутковского [1] Ф. Пинель [14] выделял два варианта течения помешательства — непрерывное и периодическое.

«Бешенство», в описании П. А. Бутковского [1], соответствует галлюцинаторно-параноидной шизофрении [5]. Его описание представлено наиболее обширно и охватывает более 30 страниц. У больных бешенством П. А. Бутковский отмечал расстройства в «умственной... чувственной сфере» и «сфере побуждений». Дебют бешенства проявляется в различных вариантах. Ему могут предшествовать неврозоподобные расстройства. «В других случаях больной становится беззаботным, беспечным, равнодушным». Иногда некоторое время до начала бешенства проявляется симптоматика в виде кататонического ступора. Больные «впадают в чрезвычайную бесчувственность, не двигаются с места, даже не употребляют пищи». Дебют может также выражаться сменой маниакальной и депрессивной симптоматики.

Пациенты «вдруг начинают чувствовать себя совершенно здоровыми и веселыми... счастливыми, наконец, бессонница, и больной из очень веселого состояния переходит в весьма плачевное» (ч. II, с. 2). Больной, который «занимался глубокомысленными размышлениями, исчислял законы природы, управлял судьбой государства... вдруг в высказываниях и в поведении появляется некоторый хаос. Сбивчивые, беспорядочные

его слова и выражения» (ч. II, с. 2, 3). Большой «делается ко всему неприязненным и ненавидит тех, которых прежде любил» (ч. II, с. 3). «Робость превращается в дерзость, а кротость — в зверство. Они всякого оскорбляют... поражают всякого бесстыдством и в слепом бреде угрожают отцу, нападают на супругов. Бред их... весьма часто переменяется, переходя от умственной к чувственной сфере» (ч. II, с. 3). «... Больной совокупляет противоположные понятия... говорит нелепые слова и производит весьма странные действия» (ч. II, с. 4). Их «словесные изъяснения происходят без всякой связности. Некоторые пишут... замысловатые идеи, другие... изобретают себе особенный язык».

Влияние галлюцинаторных расстройств на поведение больных бешенством П. А. Бутковский [1] описывает следующим образом: «Обманы чувств рождаются в нем тысячами, соделывают его слепым игралищем. Он разговаривает с невидимыми особами, спрашивает и отвечает, приказывает или обещает... и часто вздорит с ними. Иногда эти обманы восприятий приводят больного в жесточайшее неистовство» (ч. II, с. 4, 5). Клинические проявления бешенства П. А. Бутковский [1] заканчивает описанием волевых и двигательных расстройств. «Предаваясь беглым побуждениям расстроенной желательной сферы... то вдруг начинают бегать, петь и кричать, то останавливаются, выражая в физиогномике своей удивление и радость (ч. II, с. 6).

После изложения клинической картины бешенства П. А. Бутковский [1] указывает, что его течение бывает различным. «Непрерывное течение бешенства имеет правильное безостановочное течение... Послабляющее отличается от непрерывного тем, что при оном расстройстве идей и действий обнаруживает весьма приметные послабления, которых продолжения очень различны... Перемежающее бешенство называется то, которое обнаруживается припадками, наступающими по прошествию некоторого времени правильно или неправильно. Бешенство сие подобно лихорадкам... Оно весьма часто встречается и составляет в большом числе больных третью часть» (ч. II, с. 8). П. А. Бутковский [1] также указывал, что «частое пьянство обнаруживается у больных бешенством», и отмечал его неблагоприятное влияние на течение этого заболевания.

В представленном описании бешенства П. А. Бутковским современный психиатр может легко определить

галлюцинаторно-параноидную шизофрению. При бешенстве помимо галлюцинаторно-параноидной симптоматики наблюдаются расстройства мышления по темпу и структуре, а также эмоционально-волевые расстройства. Кроме того, у этих пациентов выявляются и такие патогномические для шизофрении расстройства, когда «чувствования, мысли и склонности обнаруживаются без связи и порядка». Это соответствует интрапсихической атаксии E. Stransky [47], наблюдающейся при раннем слабоумии.

У отдельных больных бешенством П. А. Бутковский [2] отмечал расстройства мышления, при которых «больной совокупляет противоположные понятия... говорит нелепые слова... Словесные изъяснения происходят без всякой связности». Эти расстройства мышления Э. Крепелин [11] в последующем называл разорванностью мышления и обнаруживал их при раннем слабоумии [41]. П. А. Бутковский [2] указывал, что некоторые эти больные «повторяют иногда одно и то же слово, одну и ту же речь». Это соответствует стереотипиям мышления, обозначаемым как вербигерации. Частое повторение одних и тех же представлений E. Kraepelin [38] наблюдал при раннем слабоумии. П. А. Бутковский [2] отмечал, что отдельные больные бешенством «изобретают себе особенный язык». Такие расстройства мышления E. Bleuler [30] в последующем относил к неологизмам, свойственным шизофрении.

П. А. Бутковский первым обратил внимание на то, что у больных бешенством «бред... часто переменяется, переходя от умственной к чувственной сфере» (ч. II, с. 3). На отмеченную динамику бреда у больных, соответствующего шизофрении, в последующем указывали V Magnan [42], В. Х. Кандинский [7].

Для «помешательство ума» (*paranoia*), по утверждению П. А. Бутковского [1], характерны «расстройства умственной сферы, которых всеобщий характер есть бред, относящийся до всех предметов». Параною автор относил к болезням с «возвышенною деятельностью мозга». Это заболевание он изложил на 26 страницах. Специфическими свойствами помешательства ума (параноии) являются «несвобода душевных сил с напряжением ума в превратности понятий и суждений».

Для этих пациентов характерна «живая, выразительная физиогномика лица». Эти больные «своевольны, бодры, резвы, сме-лы, имеют большую подвижность, суетятся,

шумят... Большею частью кажутся довольными... Нередко бывают озабоченными, легко переходят в гнев. Впечатления их живые, чувствования сильные и предприятия решительные» (ч. II, с. 47). «Они почитают себя достойными, мало показывают расположения к своим родственникам и друзьям (ч. II, с. 48). Эти больные «пренебрежительны к своей одежде, выгодам и общественной жизни... не терпят никакого принуждения... от противоречия легко раздражаются и переходят в гнев» (ч. II, с. 48).

Больные паранойей «предаются продолжительным исследованиям отвлеченных метафизических предметов и сильным возбуждающим страстям» (ч. II, с. 49). Их умственная деятельность может быть сосредоточена «либо на вещах и содержании чувственного внешнего мира, либо на свойстве и содержании умственного метафизического мира, либо на свойствах и содержании собственного духовного существования» (ч. II, с. 50).

Паранойе наиболее подвержены люди сангвинического темперамента и крепкого сложения, с пылким воображением, «равно как и те, которые имеют пронизательный ум и большую восприимчивость только к одному классу мыслей и чувствований». Паранойей П. А. Бутковский [1] подразделяет на три рода: сумасбродство, суемудрие и дурачество. Анализ клинических проявлений сумасбродства [5; 6] показал, что некоторые из них соответствуют критериям паранойи, а большая их часть — простой форме шизофрении, при которой П. А. Бутковский представил клинику, соответствующую аутизму, а также феномену «философической интоксикации», описанному в 1924 году Th. Ziehen [49]. В отношении течения сумасбродства автор указывал, что оно обычно имеет хроническое течение и обнаруживает постепенный переход в глупость или безумие.

Клиника суемудрия в описании П. А. Бутковского соответствует паранойе [5]. Больные «предаются продолжительным исследованиям отвлеченных метафизических предметов... которые только относительно какого-либо предмета бывают превратны» (ч. II, с. 50). Для них характерны «превратности понятий и суждений». В развернутой стадии болезни больной заявляет, что разгадал «тайны природы, постиг сущность всех вещей, обладает сверхъестественными силами и сам он уже пророк». Паранойей П. А. Бутковский [1] описал после V. Charrugi [29], который ее выделил в 1794 году.

Красочные клинические описания П. А. Бутковским [1] дурачества (*moria*) соответствуют парафрении [5]. При ней наблюдается «возбуждение умственных сил с превратностью суждений о самом себе, с ложным присвоением высокого сана... Больные представляют себя императором, королем, кардиналом, генералом, миллионером» (ч. II, с. 68).

В отношении одеяния больных дурачеством П. А. Бутковский [1] отмечал: «Ни один больной, одержимый душевной болезнью, не отличается так своею одеждою, украшением... Ордена, звезды, короны, митры, скипетры имеет он... в излишестве» (ч. II, с. 68). При этом П. А. Бутковский [1] подчеркивает: «Поведение больного соразмерно бывает воображаемому им сану. Взгляд, мимика, манеры, движения, разговор, одежда, украшения — все имеет что-то театральное. Больной представляет, как актер, свою роль и показывает себя в высшей степени довольным» (ч. II, с. 67). П. А. Бутковский отмечал, что в некоторых случаях у больных дурачеством масштабность бреда уменьшается и это заболевание начинает приобретать сходство с паранойей.

В главе «Распознавание и предсказание» П. А. Бутковский отграничивает отмеченные особенности дурачества, соответствующего парафрении [5], от иступления, соответствующей рекуррентной шизофрении [5]. «Иступленный также украшает себя... но это не есть увеселительное украшение; это есть сбор приготовлений, кои склоняют нас более к плачу, нежели к смеху» (ч. II, с. 68, 69).

В последующем отдельными авторами [8; 47] отмечалось, что у больных парафренией не наблюдается грубого противоречия между внутренними представлениями и поведением в сравнении с большими шизофренией. В монографии «О структуре парафренических заболеваний» Я. М. Коган [8] проводит дифференциальную диагностику парафренического бреда при парафрении и шизофрении. Автор приводит высказывание E. Stransky [48] о том, что если больной, считающий себя избранником провидения, покупает рыцарские доспехи, то это, скорее, страдающий парафренией. В том случае, когда больной, считающий себя повелителем мира, убирает ежедневно конский помет, то это, скорее, больной шизофренией.

В отношении течения дурачества П. А. Бутковский указывает, что «всякое

дурачество... воспринимает почти всегда одинаковый исход, сперва во всеобщее помешательство (*paranoia*), и, наконец, в глупость... безумие... в бешенство». Течение дурачества неблагоприятное, «ибо примеры, где оно излечивается, очень не многие». В тех случаях, когда дурачество «переходит в бешенство и делается тогда обыкновенно периодическим» (т. II с. 69, 70).

«Глупость» (*dementia anxia acquisita*) П. А. Бутковский [1] относил к «болезням с пониженной деятельностью». При глупости основным расстройством является «ослабление мозга и упадок отправлений его... мыслительная способность их не имеет довольно энергии, лишена направления, нужного для целости отправлений, от чего происходят весьма противоположные понятия, следующие независимо одни от других без связи и основания. Они говорят несвязно, повторяют слова, даже целые речи без определенного смысла... Многие судят и говорят ложно оттого, что средоточных идей не совокупают с теми, которые предшествовали, или следуют после» (ч. II, с. 74).

Эти больные «судят ложно и превратно, потому что внешние предметы оказывают на них впечатление очень слабое и несовершенное, ибо восприимчивость чувственных органов ослаблена у них, да и самый мозг, по-видимому, не имеет силы воспринимать должным образом и удерживать действующего на него впечатления; от чего чувствования бывают слабы, темны и несовершенны» (ч. II, с. 73). Они «не получают правильного вида о предметах и идеи их ложны, то и не могут они таковых понятий надлежащим образом совокуплять, сравнивать и отделять» (т. II, с. 74).

Больные глупостью «не имеют ни склонности, ни отвращения, не чувствуют ни ненависти, ни любви... Они смотрят на своих родственников и друзей без удовольствия и различаются без соболезнования, о потерях столь же мало сожалеют, как и радуются... Их не поражает никакое приключение в жизни. Будучи равнодушны ко всему, они не трогаются ничем, смеются и радуются опасности других, либо плачут и жалуется на удовольствие и радости других, даже не заботятся о перемене собственного положения, когда они бывают недовольны им» (ч. II, с. 75, 76).

Клинические проявления глупости, по утверждению И. Ф. Случевского [16], Н. П. Татаренко и В. Н. Милявского [18], а также А. Е. Двирского и С. С. Яновского [5], соответствуют простой шизофрении,

которую в 1903 году описал O. Diem [32]. Впервые отмеченное П. А. Бутковским [1] снижение мыслительной энергии при глупости в последующем квалифицировалось в качестве основного симптома шизофрении. W. Mayer-Gross [43] определял его как «обеднение психической импульсации», J. Berze [27] — как гипотонию сознания, H. Gruhle [35] — как расстройство побуждений, а W. Janzarik [37] рассматривал его в качестве «динамического опустошения». В значительной мере представления П. А. Бутковского [1] о роли снижения мыслительных способностей в развитии глупости соответствуют концепции K. Conrad [30] о редукции энергетического потенциала у больных шизофренией.

Ослабление восприимчивости чувственных органов у больных глупостью приводит к тому, что они «не получают правильного вида о предметах». Эти представления П. А. Бутковского [1] соответствуют указаниям В. А. Гиляровского [2] о роли в патогенезе шизофрении нарушения познавательной деятельности в целом, а также ее «самых начальных звеньев».

Под названием исступление (*ecstasis*) П. А. Бутковским [1] впервые представлена рекуррентная шизофрения с сонным состоянием, идентичным онейроидному синдрому [5]. Предвестники исступления характеризуют «забвение или пренебрежительное отношение к привычным занятиям и склонностям, равнодушие или совершенное полное «отвращение к уважаемым прежде особам; пренебрежение к удовлетворению естественных, привычных потребностей» (ч. II, с. 84). «Нерадение к своей особе и своей внешности, рассеянность, бессонница, запоры, беспокойство днем и ночью... Разговор с самим собою», снижение настроения. Отмеченные предвестники исступления продолжаются в течение нескольких дней.

Манифестные проявления исступления представлены «сильным возбуждением, беспокойными движениями в разные стороны без всякой цели, грубостью, странным оскорбительным отношением в обращении с близкими». Больной задает бестолковые вопросы окружающим, проявляет «необыкновенные, вспыльчивые, гордые либо нежные сумасбродные поступки» (ч. II, с. 83, 84). Это состояние продолжается несколько дней, П. А. Бутковский [1] обозначает его как первый период этой болезни.

Во втором периоде исступления поведение больного обусловлено несуществующими видениями, звуками и разговорами

с несуществующими собеседниками. «Вскоре после сего... он наедине смеется, плачет, поет, декламирует... Предметы ложных его мнений постепенно умножаются... и делаются более явственными. Такое состояние продолжается несколько недель или месяцев». Оно может смениться депрессивным или субдепрессивным состоянием. У больного «медленный разговор, большая небрежность в уборе волос и платья... Возможность оставаться более обыкновенного без пищи и сна». Спустя некоторое время у больных появляется «разгоряченное лицо, возвышенный, сильный, странно звучащий голос... большая небрежность в уборе волос и платья, либо украшения себя по фантастическому предубеждению, наипаче у женщин... Сердце как бы наливается в этом случае блаженством... и содержит больного в радостном, веселом, расположении» (ч. II, с. 89). Это проявляется у женщин в «жеманствах, минах, взглядах и т. п. Голос возвышенный, сильный, странно звучащий». Пациент «декламирует... отрывки из поэтических произведений... Таковую живость страстей... натура сносит... несколько недель, даже месяцев» (ч. II, с. 89).

В последующем «предстоит или выздоровление, или переход... в третий период болезни, который П. А. Бутковский [1] обозначил понятием «сонное состояние». Истощенная натура требует покоя; сон... восстанавливается, больной... более прежнего принимает пищу». Чаше появляется почти естественный взгляд, реже наблюдается томный и пристальный взгляд. «Сонное состояние его сменяется созерцаниями внешнего мира, живейшие чувствования возбуждают некоторые естественные действия, воспоминания получают иногда свою правильность и мгновенное изумление, как при скором пробуждении от сна, показывают возвращающийся рассудок, который, впрочем, в скором времени опять впадает в свой бред, пока в следующий день, или после нескольких дней, не окажется такая же минута, или даже продолжительнейшее озарение ума. Время заблужденного состояния сего как бы отдаленно бывает от жизни, и в счастливом случае выздоровления остается после оною только сбивчивое воспоминание главных моментов болезненного состояния, так, как бы после настоящего сновидения, которое явственным образом нельзя припомнить» (ч. II, с. 86, 87).

По истечении сонного состояния «могут исчезнуть следы болезни». У некоторых больных «остаток болезни из фантазии»

переходит в бредовую идею. В ряде случаев больной «по возвращении рассудка всматривается в бездну своего бедствия, погружается в самого себя... теряясь в мрачной пустоте задумчивости (*melancholia*)»... При этом «бредовая идея и меланхолия могут совокупляться вместе».

Клиника и динамика психических расстройств при «исступлении», изложенная П. А. Бутковским [1], представлена следующим образом. Вначале появляется острая галлюцинаторно-параноидная симптоматика, свойственная шизофрении, в последующем отмечаются субдепрессивные или депрессивные проявления, после которых выявляется маниакальное состояние. После успокоения больного обнаруживаются «сонное состояние», соответствующее онейроидному (сновидному) помрачению сознания [5; 7; 17; 19; 20]. По его окончании пациент выздоравливает. Либо «остаток... фантазии» может переходить в бред. В других случаях по окончании «сонного состояния» формируется меланхолическое состояние, которое иногда может сочетаться с бредом. Представленные психотические расстройства при исступлении соответствуют клинике рекуррентной шизофрении [20].

В связи с описанием П. А. Бутковским [1] «сонного состояния», соответствующего онейроидному (сновидному) помрачению сознания [7; 15; 18; 19], необходимо остановиться на изложении истории его описания. Первое упоминание об этом расстройстве сознания принадлежит W. Cullen [31], который в 1777 году в систематике vezаний (отсутствие здравого смысла) выделял ониродию, или состояние сноподобного помрачения сознания. В 1834 году П. А. Бутковский [1] изложил проявления онейроидного расстройства сознания под названием «сонного состояния» при исступлении, соответствующего рекуррентной шизофрении [5; 20]. J. Esquirol [33] в 1838 году представлял случаи грезоподобного фантастического изменения сознания при описании больных с острым слабоумием, соответствующим кататонии. В последующем онейроидное помрачение сознания описывали В. Гризингер [3] в 1845 году, Г. Шюле [22] в 1880-м, В. Х. Кандинский [7] в 1890-м, а С. С. Корсаков [10] — в 1901-м, И. Г. Оршанский [13] — в 1910-м и W. Mayer-Gross [44] — в 1924 году.

Бездейственное равнодушие в описании П. А. Бутковского [1] соответствует кататонической шизофрении [5]. При этом заболевании «больной не лишен чувствования, ни соведения... находится в совершенном



бездействию, проистекающем от неспособности желать. Воля его связана... Умственная сфера при сей болезни первоначально не поражается». Больной «не желает ничего, не противится ничему и может быть сгибаем подобно свинцу».

В отношении течения бездейственного равнодушия П. А. Бутковский (1834) указывал, что оно протекает неблагоприятно и смертность при нем высокая. (Кормление этих больных через зонд J. Esquirol [33] внедрил в 1838 году, спустя 4 года после выхода «Душевных болезней» П. А. Бутковского.) В редких случаях, по мнению П. А. Бутковского, больные выходят из этого состояния. Благоприятными признаками при этом являются: «возвращение бодрости, живость во взгляде и минах, вообще некоторый род веселости... Если сие происходит, то можно надеяться на возврат совершенного здоровья (ч. II, с. 153). Эти признаки наступающей ремиссии при люцидной кататонией не утратили значимости и в настоящее время.

Клинические проявления бездейственного равнодушия, описанного в 1834 году П. А. Бутковским, соответствуют кататонии с явлениями мутизма и каталепсии, наиболее подробно описанной в 1874 году К. Kahlbaum [39]. Термин каталепсия был впервые введен в 1787 году Пететэн [46] при описании сомнамбулизма. Последовательность описания кататонии в XIX столетии различными авторами представлена следующим образом. Первым кататонию описал в 1834 году П. А. Бутковский в качестве отдельного заболевания под названием бездейственного равнодушия. В 1838 году J. Esquirol [33] представлял случаи типичной кататонии при изложении атонической меланхолии и острого слабоумия. J. Baillarger [25] их описывал в 1843 году при иллюстрации воззрений на ступидность. В 1874 году К. Kahlbaum [39] представил монографию о кататонии, а R. Arndt [23; 24] — две журнальные статьи. В. П. Сербский [15] в 1890 году опубликовал обширную монографию, посвященную кататонии, а в 1891 году А. Behr [26] под руководством Э. Крепелина представил диссертацию «К вопросу о кататонии».

Результаты клинического анализа показали, что в 1834 году П. А. Бутковский [10] в «Душевных болезнях» не только представил нозологические критерии выделения отдельных психических заболеваний, указав на роль исследования клинических проявлений, начиная с инициальных проявлений и кончая исходом заболевания, но он

также выделил три типа течения душевных болезней. Основываясь на предложенных нозологических критериях душевных болезней, П. А. Бутковский [1] представил описание бешенства, соответствующего галлюцинаторно-параноидной шизофрении, исступления рекуррентной шизофрении. Клиника дурачества соответствует парафреническому брею в рамках шизофрении. Под названием глупость и бездейственного равнодушия описал заболевания, соответствующие простой шизофрении и кататонической шизофрении с явлениями мутизма и каталепсии. Кроме того, под названием сумасбродия и частично сумасбродства представлена в значительной мере паранойя. Среди сумасбродства частично описаны также и случаи простой шизофрении.

Отмеченные клинические факты свидетельствуют о том, что П. А. Бутковский под различными названиями описал значительную часть шизофренического спектра. Важно отметить, что автор при этих заболеваниях выделял типы течения и указывал на возможность их трансформации одного заболевания в другое.

П. А. Бутковский в 1834 году сформулировал нозологические основы в психиатрии, подчеркивая, что «душевные болезни, так же как и телесные, имеют свои предвестники, свое течение, свои переходы и исходы». В последующем нозологические концепции предлагались в России С. С. Корсаковым [9], во Франции — В. Morel [45] и J. Falret [34], в Германии — К. Kahlbaum [38]. В 1896 году Э. Крепелин [40] указывал, что при выделении нозологических критериев «важность внешних признаков болезни должна отступить перед оценкой, которая вытекает из условий ее появления, течения и исхода». С учетом отмеченных критериев Э. Крепелин [40] в 1896 году выделял *dementia praecox*, куда включает кататонию и параноидную деменцию, представляющую часть паранойи, которая заканчивается интеллектуальным снижением. В последующем к *dementia praecox* Э. Крепелин [41] относит гебефрению, выделенную В. Morel [45] и Е. Hecker [36] соответственно в 1860 и 1871 годах, а также простую шизофрению, описанную в 1903 году O. Diem [32].

О значимости клинико-нозологической концепции шизофрении Крепелина в современный период свидетельствует то, что выделенные им формы шизофрении отражены в современной международной психиатрической классификации. О вкладе П. А. Бутковского [1] мало известно представителям

как научной, так и практической психиатрии. Вместе с тем П. А. Бутковский [10] по праву является одним из наиболее значимых предшественников Э. Крепелина в формировании нозологического направления и концепции шизофрении

В 1939 году А. С. Кронфельд [12] в статье «Развитие концепции шизофрении до Крепелина» отмечал, что случаи психического снижения и ослабления у молодых людей, соответствующие простой форме шизофрении, впервые описывались в 1674 году Т. Уиллис, а в 1809 году — Ф. Пинелем. В отличие от этих авторов П. А. Бутковский [1] в 1834 году описывал не отдельные случаи, а заболевания, соответствующие шизофрении, в соответствии с впервые предложенной нозологической концепцией. В связи с этим следует считать,

что у истоков развития концепции шизофрении стоял П. А. Бутковский.

Таким образом, основоположник российской психиатрии, автор первого руководства по психиатрии «Душевные болезни» (1834) профессор П. А. Бутковский внес значительный вклад в развитие нозологического направления в психиатрии и описание заболеваний, соответствующих современной шизофрении. Вместе с тем имя П. А. Бутковского до настоящего времени остается в забвении. Психиатры различных стран с почтением относятся к своим предшественникам, внесшим вклад в развитие психиатрии, называя их именами журналы, исследовательских институты и психиатрические больницы. Остается надеяться на то, что этот пробел будет устранен современными психиатрами.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бутковский П. А. Душевные болезни, изложенные сообразно началам нынешнего учения психиатрии в общем и частном, теоретическом и практическом ее содержании (в 2-х ч.). — СПб., 1834. — Ч. 1. — 168 с. Ч. 2. — 160 с.
2. Гиляровский В. А. К вопросу о шизофреническом мышлении // Труды Центрального института психиатрии психиатрии. Т. 2. — М., 1941. — С. 78–89.
3. Гринингер В. Душевные болезни (1845): Пер. со 2-го нем. изд.-я. — Петербург, 1867. — 610 с.
4. Двирский А. Е. Психопатологические расстройства, характерные для шизофрении, в «Душевных болезнях» (1834) П. А. Бутковского (к 175-летию выхода первого руководства и преподавания психиатрии в России) Сообщение 1 // Психиатрия. — 2010. — Т., №3. — С.????????????????
5. Двирский А. Е., Яновский С. С. П. А. Бутковский — основоположник психиатрии славянских стран и его «Душевные болезни». — Симферополь: Таврия. — 2001. — 208 с.
6. Дубницкий Л. Б. Состояние «метафизической интоксикации» при юношеской шизофрении // Мед. реферат. журн. — 1977. — Раздел XIV, №4. — С. 1–12.
7. Кандинский В. Х. О псевдогаллюцинация х. Критико-клинический этюд. — СПб.: Изд-е Е. К. Кандинской, 1890. — 164 с.
8. Коган Я. М. О структуре парафренических заболеваний. — Одесса: Черноморская коммуна, 1940. — 197 с.
9. Корсаков С. С. Об алкогольном параличе. — М., 1887. — 462 с.
10. Корсаков С. С. Курс психиатрии/Изд. 2-е (посмертное), перераб. автором. — М.: Типо-литография В. Рихтера, 1901. — Т I. — 677 с. Т. II. — С. 678–1113.
11. Крепелин Э. Учебник психиатрии/Пер. с 8-го нем. переработ. изд.-я. — М.: Изд-е А. А. Карцева, 1910. — Т. 1. — 468 с.
12. Кронфельд А. С. Развитие концепции шизофрении до Крепелина // Труды института им. Ганнушкина. — 1939. — В. III. — С. 5–49.
13. Оршанский И. Г. Учебник общей психиатрии. — Харьков: Типография и литография М. Зильдерберг, 1910. — 389 с.
14. Пинель Ф. Врачебно-философское начертание душевных болезней/Пер. с франц. со 2-го изд.-я (1809). — М.: Тип. Решетникова, 1829.
15. Сербский В. П. Формы психического расстройства, называемые под именем кататонии (Критические и клинические исследования). — М.: Тип. И. Н. Кушнарв и К., 1890. — 236 с.
16. Случевский И. Ф. Психиатрия. — Л.: Медгиз, Ленингр. отд-е, 1957. — 441 с.
17. Стоянов С. Т. Онейроидный синдром в течение периодической шизофрении. — София: Медицина и физкультура, 1968. — 242 с.
18. Татаренко Н. П., Миялевский В. Н. Начало, формы, типы течения и исход шизофрении // Шизофрения/Под ред. И. А. Полищука. — Киев: Здоровье, 1976. — С. 56–90.
19. Тиганов А. С. Клиническая психопатология // Руководство по психиатрии. В 2 т./Под ред. А. С. Тиганова. — М.: Медицина, 1999. — Т. 1. — С. 27–78.
20. Тиганов А. С. Шизофрения // Руководство по психиатрии. В 2 т./Под ред. А. С. Тиганова. — М.: Медицина, 1999. — Т. 1. — С. 407–437.
21. Федотов Д. Д. Очерки по истории отечественной психиатрии (Вторая половина XVIII и первая половина XIX века). Т. 1. — М., 1957. — 320 с.
22. Шюле Г. Руководство к душевным болезням. — Харьков: Издание врача Б. Хаывктна, 1880. — 639 с.
23. Arndt R. Uber Katalepsie und Psychose // Allg. Z. Psychiat., 1874. — Vol. 30, № 1. —

- S. 28–45.
24. *Arndt R.* Uber Tetanie und Psychose // Allg. Z. Psychiat., 1874. — Vol. 30, №1. — S. 53–62.
  25. *Baillarger J.* (1843) (цит. по Сербскому, 1890).
  26. *Behr A.* Die Frage der «Katatonie» oder des Irreseins mit Spannung. — Riga, 1891.
  27. *Berze J.* Die primare Insuffizienz der psychischen Aktivität. — Leipzig, 1914.
  28. *Bleuler E.* Руководство по психиатрии/Пер. с дополн. по посл., 3-му изд. д-ра А. С. Розенталя. — Изд-во т-ва «Врач», 1920. — 538 с.
  29. *Charugi Vincenzo.* Della pazzia in genere in specie, trattato medico-analitico, con una centuria di osservazioni. 3 Tom. — Flor., 1793–1794.
  30. *Conrad K.* Die beginnende schizophrenie. — Stuttgart, 1958.
  31. *Cullen W.* First lines of the practice of physic. — London, 1777.
  32. *Diem O.* Die einfach demente Form der Dementia praecox (Dementia simplex) // Archiv Psychiatry, 1903. — Vol. 37, №1. — P. 111–187.
  33. *Esquirol J.* Des maladies mentales, considerees sous les rapports medical, hygienique et medico-legal. — Paris, Baillaire, 1838. — Т. I–II.
  34. *Falret J.* La non existence des monomanies. 1854.
  35. *Gruhle H.W.* Die Psychopathologie der Schizophrenie // Bumke O. Geisteskrankheiten, Klinikverlauf und Ausgung. Bd. 9. — Berlin — Ven, 1932
  36. *Hecker E.* Die Hebephrenia // Archiv fur pathologische Anatomie und Physiologie. 1871. — Bd. 52, Heft 3. — S. 394–429.
  37. *Janzarik W.* Dynamische Grundkonstellationen in endogenen Psychosen. — Berlin, 1959.
  38. *Kahlbaum K.* Die Gruppierung der psychischen Krankheiten und die Einteilung der Seelenstorungen. — Dansing, 1863.
  39. *Kahlbaum K.* Klinische Abhandlungen uber psychische Krankheiten, I Heft. Die Katatonie etc. — Berlin, 1874.
  40. *Kraepelin E.* Lehrbuch der Psychiatrie. V Aufl. — Leipzig, 1896.
  41. *Kraepelin E.* Lehrbuch der Psychiatrie. VIII Aufl., Bd. IV. — Leipzig, 1915.
  42. (*Magnan V.*) *Маньян В.* Клинические лекции по душевным болезням (1893). — М.: Закал, 1995. — С. 7–298.
  43. *Mayer-Gross W.* Beitrage zur Psychopathologia schizophrener Endzustande // Neurol. — 1921. — Bd. 2.
  44. *Mayer-Gross W.* Selbstschilderungen der Verwirrtheit. Die oneiroide Erlebnisform: psychopathologisch — klinische Untersuchungen. — Berlin: Springer, 1924.
  45. *Morel B.* Traite des meladies mentales. — Paris, 1860. — 258 p.
  46. *Petetin.* Memoire sur la catalepsia et la somnambulisme. — Lion, 1787.
  47. *Stransky E.* Uber der Demencia praecox. — Wiesbaden, 1909.
  48. *Stransky E.* (1913); цит. по: Я. М. Коган, 1940.
  49. *Ziehen Th.* Душевная и половая жизнь юношества/Пер. с нем. — М., 1924.

## Тихон Александрович Гейер



В текущем году мы отмечаем памятные даты, посвященные 135-летию со дня рождения и 55-летию со дня смерти Тихона Александровича Гейера — ученого, чья трудовая деятельность протекала в прошлом столетии и была посвящена служению отечественной психиатрии.

Окончив с отличием в 1899 году медицинский факультет Московского университета, Т.А. Гейер прошел большой путь в практической и научной медицине, оставив на каждом из этих поприщ свой след. Первоначально он интерн, затем ординатор и сверхштатный ассистент психиатрической клиники, руководимой С.С. Корсаковым и В.П. Сербским. Следующий десятилетний период его жизни посвящен работе в земских психиатрических больницах («Никольское» в Костроме, «Сабурова дача» в Харькове, «Канатчикова дача» в Москве), сменившийся работой первым председателем психиатрической комиссии Мосгорздравоотдела. С 1918 по 1929 год он старший ассистент клиники имени С.С. Корсакова и ближайший помощник П.Б. Ганнушкина по подготовке кадров врачей и молодых ученых. С 1929 по 1956 год Т.А. Гейер

возглавляет клинику нейропсихиатрической профилактики Института имени П.Б. Ганнушкина, в последующем — Московского научно-исследовательского института психиатрии Министерства здравоохранения РСФСР.

В первые годы своей научной работы он занимается вопросами нормальной и патологической анатомии центральной нервной системы, завершив это направление своих исследований докторской диссертацией «О форме и развитии протоплазматических отростков нервных клеток спинного мозга», защищенной в 1907 году.

Первые работы клинического направления появились позже, в начале второго десятилетия его врачебной деятельности. К этому времени Т.А. Гейер был уже опытным, сложившимся врачом-клиницистом. Основная идея ранних клинических работ Т.А. Гейера состояла в анализе возможностей и преимуществ нозологической концепции в психиатрии. Этот аспект был чрезвычайно важным в тот период в связи с формированием в западной психиатрии наряду с развитием концепций Крепелина и его последователей и психобиологического направления, отражавшего философию прагматизма и объявившего нозологические принципы искусственными построениями.

При изучении органических и возрастных психических заболеваний, таких как корсаковский психоз, болезнь Альцгеймера, пресенильный психоз, инволюционная истерия, паранойя, психические расстройства при артериосклерозе головного мозга и т. д., Т.А. Гейер неизменно обращался к вопросу об их нозологической самостоятельности. Основу для этих утверждений составлял проводимый им тщательный клинико-динамический анализ вышеуказанных заболеваний. Одна из форм старческого слабоумия, когда первичный атрофический процесс осложнен атеросклерозом мелких сосудов головного мозга, получила по предложению А.В. Снежневского название синдрома Гаккебуша — Гейера — Геймановича. В то же время Т.А. Гейер подчеркивал относительность представлений о нозологических границах, отмечал, что многое

неясно и неизвестно, что «...не будет удивительным, если с прогрессом клинического изучения этих заболеваний, с развитием гистопатологии и химии головного мозга в будущем границы пройдут не там, где мы их теперь предполагаем видеть».

В 30-е годы особое внимание Т.А. Гейера привлекают пограничные формы психических заболеваний. При этом он расширяет эту область психиатрии, включая в нее не только неврозы, психопатии, реактивные состояния, но и продромальные стадии психических заболеваний, вяло и медленно протекающие их формы, состояния ремиссии, выраженные резидуальные состояния. Шизофрению Т.А. Гейер рассматривал как особый деструктивный процесс, не исключал возможность выделения нескольких самостоятельных и пока еще неизвестных форм, допускал, что под одним термином «шизофрения» объединяется масса заболеваний.

Но особое место в деятельности Т.А. Гейера заняли вопросы организации больницы и внебольничной психиатрической помощи, научные разработки вопросов лечебно-трудовой экспертизы, трудоустройства психически больных. При этом он выступал против штампов, формального подхода к решению экспертных вопросов, особенно в случаях шизофрении, против убежденности в роковом исходе данного заболевания, неизбежности наступления

слабоумия. Он настаивал на необходимости индивидуально-клинического анализа. Он обосновал новую постановку ряда клинических проблем, касающихся динамики и структуры дефектных состояний, компенсации дефекта, изменения течения заболевания в зависимости от изменяющихся условий труда и быта.

Т.А. Гейер был тактичным и требовательным педагогом, мастерски владел педагогическим мастерством, основанным на громадном клиническом опыте, что позволяло ему воспитывать научных и врачебные кадры. Вместе с П.Б. Ганнушкиным он вырастил плеяду известных в нашей стране и за рубежом ученых-психиатров. По отношению к больным он отличался удивительным чувством внимания, такта и деликатности.

Несомненные заслуги Т.А. Гейера в создании наряду с другими учеными страны самобытной отечественной психиатрии были высоко оценены присвоением ему званий Героя Социалистического Труда, заслуженного деятеля науки.

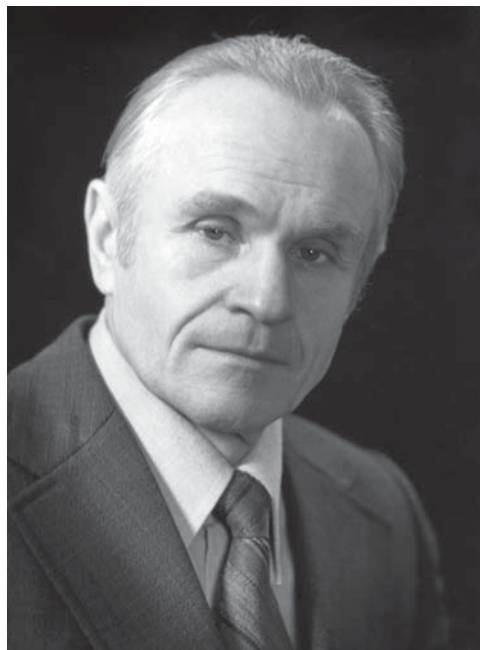
Тихон Александрович Гейер ушел из жизни 01.07.1955 года после тяжелой болезни. Память о нем — человеке высоких моральных качеств, неизменной скромности и принципиальности, ученом, создавшем научно-практические направления в психиатрии, — должна жить среди психиатров нашей страны.

## Николай Михайлович Жариков (к 90-летию со дня рождения)

86



юбилей



Исполнилось 90 лет Николаю Михайловичу Жарикову, известному отечественному психиатру, члену-корреспонденту Российской академии медицинских наук, доктору медицинских наук, заслуженному профессору Московской медицинской академии имени И. М. Сеченова, ветерану Великой Отечественной войны.

Жизнь и профессиональная деятельность Н. М. Жарикова тесно связаны с историей и повседневной работой Научного центра психического здоровья Российской академии медицинских наук (НЦПЗ РАМН). Николай Михайлович — ученик и последователь первого директора Института психиатрии АМН СССР (в настоящее время НЦПЗ РАМН) академика АМН СССР В. А. Гиляровского. В период коренной перестройки работы Института психиатрии АМН СССР в начале 1960-х годов Николай Михайлович стал сподвижником академика АМН СССР А. В. Снежневского, многие годы был членом Ученого совета этого института и в последующем НЦПЗ РАМН. До настоящего времени Н. М. Жариков является постоянным куратором центра по линии РАМН, и его работа в этой области и внимание к деятельности Центра

на протяжении многих лет немало способствовали спокойной и плодотворной работе коллектива НЦПЗ.

Н. М. Жариков родился 20 августа 1920 года в деревне Уваровка Становлянского района Липецкой области. В подростковом возрасте в 1929 году он вместе с родителями переехал в Москву, где окончил среднюю школу и рабфак при 2-м Московском государственном медицинском институте (2-й МГМИ). В 1939 году Н. М. Жариков поступил на лечебный факультет этого института, но плановое прохождение учебного курса было изменено вторжением войны в жизнь его поколения.

После начала Великой Отечественной войны, в 1941 году, Н. М. Жариков вместе с медицинским институтом эвакуировался в Омск, где в 1942 году во 2-м МГМИ был организован военно-медицинский факультет. Н. М. Жариков перешел на этот факультет и уже в 1943 году после специальной подготовки был аттестован в звании капитана медицинской службы и направлен в распоряжение Управления медико-санитарной службы 5-й танковой армии. Командированный в качестве врача в отдельный мотострелковый батальон, Николай Михайлович принимал участие в крупнейших в истории прошедшей войны сражениях — в боях на Курско-Белгородской дуге и при форсировании Днепра, обеспечивая оказание раненым первой медицинской помощи и ее организацию на последующих этапах. Николай Михайлович был дважды ранен и после второго тяжелого ранения более четырех месяцев находился на лечении в госпиталях. После выписки из последнего госпиталя в 1944 году он поступил в распоряжение Санитарного управления Приволжского военного округа и был направлен на Высшие военные курсы Главного управления артиллерии Красной армии в г. Сызрань, где проработал врачом до конца войны, и в 1946 году был демобилизован.

С 1946 года началась и успешно уже более 60 лет продолжается активная профессиональная жизнь Н. М. Жарикова,

связанная с психиатрией. Н. М. Жариков стал одним из первых аспирантов созданного в 1944 году Института психиатрии АМН СССР. В аспирантуре он выполнил и успешно в 1950 году защитил кандидатскую диссертацию «Особенности нарушений динамики простых двигательных актов у больных шизофренией». После этого по предложению В. А. Гиляровского, который был не только директором Института психиатрии АМН СССР, но и руководителем кафедры психиатрии 2-го МГМИ, Н. М. Жариков стал работать на этой кафедре вначале в должности ассистента, а затем в течение многих лет был доцентом кафедры.

В 1960–1961 гг. некоторое время он был заместителем директора по научной работе Института судебной психиатрии имени В. П. Сербского. В этот период, в 1961 году, он защитил докторскую диссертацию «Клиника ремиссий при шизофрении на отдаленном этапе заболевания», а в 1963 году ему было присвоено звание профессора.

С 1961 по 1963 год Н. М. Жариков исполнял обязанности директора Института психиатрии АМН СССР, затем по предложению академика АМН СССР А. В. Снежневского, ставшего директором этого института (в дальнейшем НЦПЗ РАМН), возглавил вновь созданный в нем отдел эпидемиологии неврозов и психозов.

За десятилетний период руководства отделом, с 1962 по 1971 год, Н. М. Жариков сделал очень многое для становления и развития психиатрических эпидемиологических исследований в нашей стране, успешно интегрированных в соответствующие международные научные программы, в том числе по линии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), где Николай Михайлович в течение ряда лет был экспертом по проблемам психиатрической эпидемиологии.

В последующем Н. М. Жариков более 30 лет, с 1972 по 1999 год, заведовал кафедрой психиатрии и медицинской психологии Московской медицинской академии (ММА) имени И. М. Сеченова и до 2010 года продолжал работать в должности профессора кафедры. Николай Михайлович и в настоящее время поддерживает активную связь с этой кафедрой, а также с НЦПЗ РАМН и многими другими научными и практическими психиатрическими учреждениями страны.

В 1978 году Н. М. Жариков был избран членом-корреспондентом Академии медицинских наук СССР (ныне РАМН) и много лет

был членом бюро Отделения клинической медицины РАМН.

Н. М. Жариков — автор 170 научных работ, в их числе 2 руководства для врачей, несколько учебников по судебной психиатрии и 3 монографии. Труды Н. М. Жарикова хорошо известны психиатрам не одного поколения. В них нашли отражение его широкие научные интересы и достижения не только в клинической, но и биологической и организационной психиатрии. Н. М. Жарикову принадлежат содержательные, проникнутые глубоким клиницизмом исследования шизофрении и биологические исследования в области иммунологии этого заболевания, выполненные в сотрудничестве с академиком АМН СССР О. С. Кербиковым и другими коллегами кафедры психиатрии 2-го МГМИ. Но наиболее известны в России и за рубежом его исследования в области эпидемиологии психических заболеваний, отличающиеся серьезной методической проработкой, психопатологическим подходом и социально-реабилитационной направленностью.

Вышедшая в 1977 году монография Н. М. Жарикова «Эпидемиологические исследования в психиатрии» удостоена премии имени С. С. Корсакова. Результаты своих исследований Н. М. Жариков неоднократно представлял на национальных и международных конгрессах и симпозиумах, а также на совещаниях ВОЗ. Ученики и последователи Н. М. Жарикова успешно развивают эпидемиологическое направление исследований в области психиатрии, результаты которых востребованы организаторами деятельности психиатрических служб в нашей стране.

Последние труды Н. М. Жарикова, опубликованные в виде руководств и учебников, отражают не только его большой клинический, но и педагогический опыт, а также многолетнюю работу в качестве руководителя межвузовских методических комиссий по совершенствованию преподавания психиатрии в нашей стране, а также главного редактора учебных программ по психиатрии для медицинских вузов. За годы научно-педагогической деятельности Н. М. Жариков подготовил 14 докторов и 36 кандидатов наук.

Несмотря на большую занятость, Николай Михайлович всегда много внимания уделял научно-организационной работе как член президиума и сопредседатель (в 1980-е годы) Всесоюзного научного общества невропатологов и психиатров.

С 1977 года Н. М. Жариков входит в состав редколлегии Журнала неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова, многое делая для организации работы с авторами, рецензирования и редактирования статей. Почти 30 лет Николай Михайлович был заместителем главного редактора по психиатрии, с 2010 года он председатель редакционного совета журнала.

Николай Михайлович являет пример творческого научного долголетия в гармонии с личным обаянием, притягательной спокойной уверенностью, доброжелательностью и неизменной готовностью к сотрудничеству.

Деятельность Н. М. Жарикова высоко оценена государством. Он награжден орденами Ленина, Красной Звезды, Отечественной войны I степени, Трудового Красного Знамени, медалями «За победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», «50 лет танкового прохоровского сражения» и др.

Желаем Николаю Михайловичу здоровья, продолжения активной работы на благо отечественной психиатрии и дальнейшего развития плодотворных контактов с коллективом Научного центра психического здоровья РАМН.



## По страницам зарубежных журналов



*Май М. Соматическая помощь лицам с тяжелыми психическими расстройствами: общественное здоровье и этический приоритет // Всемирная психиатрия. — 2009. — Т. 8, 31. — С. 2–3.*

В редакционной статье акцентируется внимание на состоянии физического здоровья и доступности общесоматических служб помощи пациентам с тяжелыми психическими расстройствами. Приводятся ссылки на научные доказательства того, что: а) распространенность многих соматических заболеваний у лиц с тяжелыми психическими расстройствами выше, чем в общей популяции; б) разрыв этих показателей в отношении некоторых заболеваний (сахарный диабет 2-го типа) увеличивается в последние десятилетия; в) наличие соматических заболеваний негативно влияет на качество жизни душевнобольных; г) смертность душевнобольных вследствие соматических заболеваний выше, чем в общей популяции; д) растет смертность душевнобольных от ИБС; е) качество соматической помощи

лицам с тяжелыми психическими расстройствами хуже, чем для общего населения. Подчеркивается необходимость полной информации о повышенной болезненности и смертности психически больных, важность соответствующего образования профессионалов в области психического здоровья и врачей служб первичной помощи, а также развитие интеграции психиатрической и соматической помощи. Считается необходимым изучение соматической патологии у психически больных по специальным исследовательским протоколам. Всемирная психиатрическая ассоциация внедрит международную программу по защите и поддержке соматического здоровья лиц с психическими расстройствами с включением образовательного модуля и доступа к медицинским службам.

*Krueger R.F., Bezdjian S. Улучшение исследования и лечения психических расстройств при применении измерительных понятий к DSM-V и МКБ-11 // Всемирная психиатрия. — 2009. — Т. 8, № 31. — С. 4–9.*

Утверждается, что каждое психическое расстройство в DSM/МКБ концептуализировано и как политетическое, и как категориальное. Политетичность предполагает множественность симптомов и наличие специфической комбинации ряда из них для установления диагноза. Категориальность подразумевает альтернативность диагностического понятия по наличию или отсутствию определенных симптомов. Рассматриваются три концептуальные проблемы в условиях исследования и в клинической практике: коморбидность, внутрикатегориальная неоднородность и достоверность подпороговой симптоматики. Под «коморбидностью» понимают соответствие типичных пациентов более чем одному специфическому диагнозу. Более правильным считается понятие «мультиморбидности» как частого феномена, являющегося предиктором общей клинической тяжести. Общий генетический вклад в расстройства предположительно различной этиологии

ставит под сомнение категориальное различие расстройств, недостаточность границ их разделения. Внутрикатегориальная гетерогенность возникает вследствие ригидного соблюдения определенного количества симптомов-критериев. Подвергается сомнению значимость пороговых значений симптомов для диагностики, в частности депрессий или зависимости от алкоголя. Улучшение классификаций следующих пересмотров усматривается в использовании измерительных понятий наряду с категориальными подходами. Измерительность предлагается начинать с обсчета симптомов по трехзначной шкале. Подчеркивается важность учета сквозных симптомов внутри широкого спектра взаимосвязанных состояний, так же как гендерно-возрастных различий. Совершенствование систематик психических нарушений служит задачам продолжения исследования и лечения психических расстройств на твердой эмпирической основе.

*Heyman R.E., Smith Slep A.M., Beach S.R.H. et al. Проблемы взаимоотношений и DSM: Необходимые улучшения и предлагаемые решения // Всемирная психиатрия. — 2009. — Т. 8, № 31. — С. 10–20.*

Обращается внимание на то, что клинически значимые поведенческие или психологические синдромы или паттерны, связанные с межличностными отношениями, дистрессом или инвалидностью, не получили должного внимания в DSM-IV. В статье освещаются двенадцать таких синдромов/паттернов, имеющих место в семьях: партнерские проблемы отношений; проблемы отношений родителя и ребенка; партнерское плохое обращение (физическое, эмоциональное, сексуальное насилие; запущенность); плохое обращение с ребенком (физическое, эмоциональное, сексуальное насилие; запущенность). В DSM-IV-TR они включены в раздел «Другие состояния, которые могут быть фокусом клинического внимания», а также в категории психосоциальных проблем по Оси IV и обеспечивают шкалу Глобальной оценки функционирования по Оси V и шкалу Глобальной оценки функционирования отношений в приложении B, однако нет критериев по проблеме отношений. Обзор литературы указывает на высокий риск большого депрессивного расстройства при наличии неудовлетворенности партнерскими отношениями. В понимании этиологии депрессивных симптомов это дополняет генетически обоснованные модели депрессии, что имеет значение для лечебных подходов. Нарушения взаимоотношений родителей

и детей взаимодействуют с генетической предрасположенностью. Подчеркивается значение раннего развивающего окружения для экспрессии генов. Предполагается, что генно-семейное взаимодействие окружения может трансформировать генетические отягощенности в генетические преимущества, а нарушение основных взаимоотношений в ранний период жизни может изменить нервную систему, которая контролирует длительную эмоциональную устойчивость или уязвимость. В диагностических критериях проблем взаимоотношений рассматривается не только собственно неудовлетворенность ими, но и влияние этого на поведение, когнитивную и эмоциональную сферы, что отражено в приводимой классификации и критериях диагностики. В изучении критериев диагностики этих нарушений необходимо соблюдение такого алгоритма исследовательских действий: изучение достоверности и области использования ряда критериев; создание единой концептуализации с формулированием проблемы надпороговости; пересмотр и адаптация уже существующих критериев; полевые испытания и уточнение критериев; испытание критериев в широких масштабах; подготовка испытателей и создание структурированных интервью; изучение степени валидности окончательных критериев.

*Fleischhacker W.W., Goodwin G.M. Эффективность как конечный показатель в клинических исследованиях в психиатрии // Всемирная психиатрия. — 2009. — Т. 8, № 31. — С. 34–39.*

Отмечается возрастание сложности при внедрении результатов рандомизированных клинических исследований в клиническую практику вследствие противоречивости результатов метаанализов и систематических обзоров в отношении эффективности новых препаратов для лечения шизофрении и депрессии. Это касается сравнения антипсихотиков первого и второго поколений, а также антидепрессантов и эффекта плацебо. Отбор пациентов считается одним из основных источников противоречий. Рассматривается концепция эффективности терапии в психиатрии. Для сравнительной оценки считается необходимым рандомизированное назначение сравниваемых препаратов или плацебо. Оцениваются слабые и сильные стороны дизайна ряда исследований, в частности, адекватность выбора

препаратов сравнения, оценка результатов по параметру «Качество жизни», частоты прекращения лечения по любым причинам. Отмечается, что натуралистические клинические исследования отражают реальную клиническую практику, которая не всегда следует общепринятым доказательствам и рекомендациям. Понятие действительности применимо к сравнению препарата и плацебо. Обсуждается значение степени «ослепленности» для размеров выборки, коэффициентов выбывания. Подчеркивается, что чем более жестким и контролируемым является эксперимент, чем больше появляется уверенности в лечебном эффекте, тем менее исследование отвечает условиям реальной жизни и наоборот. Не должно быть альтернативного противопоставления этих видов исследования. Максимальная уверенность в эффективности и

действенности препарата достигается при обнаружении аналогичных тенденций в результатах исследований обоих типов. Считается необходимым дополнять РКИ уже в

фазе IIIb более крупными прагматическими исследованиями, в которых используются такие ключевые свойства методологии, как рандомизация и закрытость распределения.

*Geddes J.R. Дизайн клинических исследований: кони для скачек // Всемирная психиатрия. — 2009. — Т. 8, № 31. — С. 40–43.*

При сравнении исследований считается необходимым учитывать, что различные исследования разрабатываются для решения разных клинических вопросов и методологический выбор неизбежно включает компромиссы. Объяснительные (исследования «действенности») дизайны склонны к большей степени контроля внутренней валидности и более высокому определению коэффициента помех, но они жертвуют внешней валидностью, то есть приближенностью к практике. Напротив,

цель более прагматических исследований «эффективности» — определить эффективность вмешательства в реальной клинической практике с менее строгим отбором, но большей репрезентативностью выборок, использованием менее стандартизованных и более обыденных измерений. Обсуждаются достоинства и недостатки сравнительных исследований антипсихотиков разных поколений. Отмечается, что все исследования имеют компромиссный подход, а дизайн исследования — это искусство компромисса.

*McEvoy J.P. Много шума вокруг малых различий // Всемирная психиатрия. — 2009. — Т. 8, № 31. — С. 42–44.*

Сравнительное сопоставление препаратов с малыми различиями включает вероятностные аспекты, когда различие обнаружится только в редком исследовании. Считается неудачной дихотомия «действенность/эффективность» при сравнении антипсихотиков. Отмечается, что любые терапевтические преимущества антипсихотиков второго поколения

(отличных от клозапина) малы (по сравнению с различиями в цене) и ограничиваются амисульпридом, оланзапином и, возможно, рисперидоном. Любые терапевтические преимущества этих препаратов должны взвешиваться в сравнении с их потенциальными возможностями вызывать метаболические отклонения и/или повышение пролактина.

*Schatzberg A.F. Луч надежды недавних исследований эффективности// Всемирная психиатрия. — 2009. — Т. 8, № 31. — С. 44–46.*

Указывается на необходимость остановиться и разобраться в том, что уже достигнуто, каковы исходные позиции и конечные цели исследований эффективности терапии. Отмечается, что клиническая разработка препаратов в психиатрии стала в основном сосредоточиваться на демонстрации действенности исследуемого агента, что обнаруживается при сравнении с плацебо. Исследования фазы III могут включать активные препараты сравнения, но редко в достаточном количестве для демонстрации значимого превосходства одного препарата над другим. Результаты

оценки «действенности» имеют значение для регуляторных органов, но не дают оснований для выбора препарата клиницистом. Наряду с ключевым моментом рандомизации в будущих исследованиях предполагается оценка генетических предикторов ответа, для чего необходим сбор образцов ДНК на исходном визите у всех участников. Увеличение мощности дизайна предполагает в качестве одной из возможностей коррекцию результатов на основе получаемых результатов. Это позволит продвинуться в сторону индивидуализированной практики.

*Moller Y.-J. Говорят ли нам правду «реальные» исследования антипсихотиков? // Всемирная психиатрия. — 2009. — Т. 8, № 31. — С. 46–47.*

В последние годы так называемые исследования «эффективности», или «реальные» («прагматические») исследования, приобретают все возрастающее значение,

могут лучше ответить на вопросы, связанные с действенностью и побочными эффектами психофармакотерапии, чем исследования фазы III. «Реальный»

подход допускает большую коморбидность, сопутствующую терапию, однако дифференциальный анализ влияния этих параметров отсутствует. С другой стороны, включение таких параметров увеличивает вариабельность и усложняет выявление различий по конечным показателям, таким как «прекращение лечения» или «уровень обслуживания». Обсуждаются «за»

и «против» использования самооценки качества жизни как дополнения к исследовательской оценке. Отмечается неясность того, что именно отражает качество жизни и хватит ли чувствительности этого показателя для определения межгрупповых различий с учетом высокой вариабельности самооценок вообще и качества жизни в частности.

*Emsley R., Hawkrigde S.* Поиск содержательной доказательной базы в психиатрии // Всемирная психиатрия. — 2009. — Т. 8, № 31. — С. 47–49.

Отмечается, что все больше психиатров принимают доказательный подход и требуют «доказательств» для всех терапевтических вмешательств. Существуют опасения, что заинтересованные лица могут отбирать доказательства, удобные для их нужд. Так, финансирующие органы ухватились за недостаточность доказательств преимуществ новых антипсихотиков в сравнении с более дешевыми старыми препаратами. Множество доказательств, публикуемых ежемесячно в научных журналах, может просто сбить с толку. РКИ — краеугольный камень доказательной медицины — в психиатрии находятся на осадном положении и критикуются среди прочего за нечеткое отражение условий «реального мира». Высокие и все возрастающие плацебо-эффект и коэффициенты выбывания из РКИ стали «навязчивым кошмаром для статистиков».

Подтверждается очевидность сохранения и РКИ, и прагматических исследований, что способствует накоплению дополнительных знаний. Указывается на необходимость тщательно регулировать влияние фармацевтической и медицинской индустрии, обвиняемых в оспаривании единства медицинской науки. Качество клинических данных, полученных в РКИ, может быть улучшено путем минимизации стимулов для набора (особенно быстрого), обеспечения безупречной методологии и использования адекватных конечных показателей. Этому способствует строгая подготовка исследователей, более широкий отбор клинических контекстов, так чтобы клиницисты придерживались не догматических подходов и обладали достоянным знанием всех доказательств и здравых клинических заключений, которые пока что нечем заменить.

*Rush A. J.* Роль исследований действенности и эффективности // Всемирная психиатрия. — 2009. — Т. 8, № 31. — С. 49–51.

Доказывается, что не следует противопоставлять исследования действенности и эффективности. Исследования действенности (фазы II–III) разрабатываются с максимальной внутренней валидностью для оценки действенности, безопасности и переносимости исследуемого агента в сравнении с плацебо и при данном заболевании. Исследования эффективности вызывают к жизни целый сонм дизайнов для ответа на различные конкретные вопросы. Ни один из этих дизайнов не обеспечивает

единственной дороги к истине. Первым вопросом является: действительно ли потенциальное лечение работает у не очень сложных пациентов и при какой цене риска (например, нежелательных явлений) для них? Далее встает вопрос: где, как и кому должно рекомендоваться это лечение? Результаты исследований действенности и эффективности могут не совпадать, но каждый тип исследований вносит свой важнейший вклад в то, как лечить наилучшим образом.

## **ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!**

*Журнал «Психиатрия» публикует результаты оригинальных исследований, статьи обзорного характера, случаи из практики и другие материалы, посвященные актуальным проблемам психиатрии.*

93

### **Требования к оформлению оригинальной статьи**

**А.** Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором выполнена работа, и иметь визу научного руководителя; к статьям, выполненным по личной инициативе автора, прилагается его письмо с просьбой о публикации.

В редакцию необходимо присылать 2 экземпляра статьи на бумажном носителе и в электронной версии текста. Для отправки статьи можно использовать электронную почту. В каждой научной статье должны быть указаны следующие данные:

#### **1. Сведения об авторах**

Обязательно:

- фамилия, имя, отчество всех авторов полностью (на русском и английском языках);
- полное название организации — место работы каждого автора в именительном падеже, страна, город (на русском и английском языках). Если все авторы статьи работают в одном учреждении, можно не указывать место работы каждого автора отдельно;
- адрес электронной почты каждого автора;
- корреспондентский почтовый адрес и телефон для контактов с авторами статьи (можно один на всех авторов).

Опционально:

- подразделение организации;
- должность, звание, ученая степень;
- другая информация об авторах.

#### **2. Название статьи**

Приводится на русском и английском языках.

#### **3. Аннотация**

Приводится на русском и английском языках.

#### **4. Ключевые слова**

Ключевые слова или словосочетания отделяются друг от друга точкой с запятой.

Ключевые слова приводятся на русском и английском языках.

#### **5. Тематическая рубрика (код)**

Обязательно — код УДК, и/или ГРНТИ, и/или код ВАК (согласно действующей номенклатуре специальностей научных работников).

Опционально — другие библиотечно-библиографические предметные классификационные индексы.

#### **Б. Текстовая часть статьи**

Статья должна быть напечатана шрифтом не менее 12 на одной стороне листа формата А4, весь текст — через двойной интервал (Word). Объем оригинальной статьи или лекции не должен превышать 12 страниц машинописного текста, допустимый объем обзорных статей — до 20 страниц. Сокращения слов, помимо общепринятых обозначений, не допускаются. Используемая аббревиатура расшифровывается в начале статьи и приводится в дальнейшем без расшифровки. Результаты исследований и наблюдений должны быть представлены в единицах Международной системы (СИ). Химические формулы, дозы визируются автором на полях.

### **В. Иллюстративный материал**

Таблицы располагаются в тексте статьи. Они должны быть компактными, построены наглядно, иметь название и порядковый номер, их заголовки должны точно соответствовать содержанию граф. Цифровой материал должен быть статистически обработанным. Все цифровые показатели, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены и соответствовать данным, приведенным в том фрагменте текста, где имеется ссылка на таблицу с порядковым номером. Иллюстрации представляются в оригинальном виде, в черно-белом варианте, числом не более 5-6. Фотографии должны иметь контрастное изображение; рисунки, схемы исполняются средствами компьютерной графики или черной тушью на плотной бумаге. Подписи к иллюстрациям печатаются на том же листе с указанием номера рисунка, названия и объяснения условных обозначений.

### **Г. Список литературы**

Пристатейный список литературы должен быть напечатан на отдельном листе, каждый источник — с новой строки под порядковым номером. В списке в алфавитном порядке перечисляются все авторы, ссылки на которых приводятся в тексте в скобках под порядковым номером пристатейного списка. Пристатейные списки и /или списки пристатейной литературы следует оформлять по ГОСТ Р 7.0.5-2008. «Библиографическая ссылка» Общие требования и правила составления, введенные в действие с 01.01.2009. Ознакомиться с примерами оформления ссылок и пристатейных списков литературы можно на сайте [www.psychiatry.ru](http://www.psychiatry.ru). Объем списка пристатейной литературы для оригинальных статей не должен превышать 15 источников, для научных обзоров — не более 50.

Статьи иного содержания выполняются в произвольной форме.

### **Д. Статьи, выполненные аспирантами, публикуются на бесплатной основе**

### **Е. Статьи, поступившие в редакцию, проходят обязательное рецензирование**

Редколлегия оставляет за собой право сокращать статьи.

Редакция журнала оставляет за собой право разместить опубликованную в журнале статью на сайте [www.psychiatry.ru](http://www.psychiatry.ru).

Статьи и другие материалы следует направлять по адресу:

**115522 Москва, Каширское шоссе, 34.  
НЦ психического здоровья РАМН,  
редколлегия журнала «Психиатрия».  
E-mail: [L\\_Abramova@rambler.ru](mailto:L_Abramova@rambler.ru);  
тел.: 8-499-617-7001, тел./факс 8-499-617-7129.**

Учреждение Российской академии медицинских наук  
 Научный центр психического здоровья РАМН  
 Российское общество психиатров

### Информационное письмо

Уважаемые коллеги!

95

**С 29 сентября по 1 октября 2010 года** в Костроме состоится Школа молодых ученых и специалистов в области психического здоровья. Тема: «Актуальные вопросы психопатологии и клиники психических заболеваний».

Работа школы предполагает обширную программу семинаров, лекций, секционных заседаний и образовательных тренингов под руководством и при участии ведущих специалистов в области психического здоровья, а также лекции известных российских и зарубежных учёных.

Организаторами данного мероприятия являются учреждение Российской академии медицинских наук Научный центр психического здоровья РАМН и Российское общество психиатров.

Для работы в конференции приглашаются научные сотрудники, аспиранты, клинические ординаторы (второго года обучения), врачи-психиатры, психологи, работающие в области клинической психологии, в возрасте до 35 лет (включительно).

В рамках планируемой конференции объявляется конкурс научных работ молодых ученых по любым самостоятельно сформулированным темам, относящимся к следующим разделам:

1. Психопатология и клиника эндогенных расстройств.
2. Психопатология и клиника аффективных состояний.
3. Психопатология и клиника психических заболеваний в сравнительно-возрастном аспекте.
4. Психопатология и клиника пограничных и психосоматических расстройств.

К участию в конкурсе допускаются психиатры и специалисты в области психиатрии, занимающиеся научной работой, в возрасте 35 лет (включительно). По результатам конкурса будут определены победители: тридцать человек из числа принявших участие в конкурсе, которым будет предоставлена возможность бесплатного участия (оплачены проживание, питание и трансфер из Москвы в течение всех дней проведения конференции).

Требования к оформлению статей: точное следование заданной теме (работы, выполненные по темам, не указанным в заявленном перечне, к конкурсу и публикации допущены не будут); объем 4–5 страниц, шрифт Times New Roman 14, интервал 1,5.

Для участия необходимо заполнить регистрационную форму, размещённую на сайте НЦПЗ РАМН <http://www.psychiatry.ru> с указанием данных автора (авторов): фамилия, имя, отчество, возраст, место работы, специальность, должность, ученая степень, телефон и электронный адрес и прислать статью по электронной почте. Статьи принимаются по электронному адресу: [nspz-kostroma2010@yandex.ru](mailto:nspz-kostroma2010@yandex.ru)

К конференции будет выпущен сборник работ молодых ученых.

Конференция будет проходить в отеле «Азимут» (условия размещения можно посмотреть на официальном сайте в Интернете).

#### **Количество мест ограничено!**

Отъезд из Москвы 28 сентября 2010 г. утром, выезд из Костромы 02 октября 2010 г. утром. Будет организован трансфер из Москвы.

Более подробную информацию можно получить в оргкомитете конференции.

Бархатова Александра Николаевна, тел.: (499) 617-71-38; 8-916-907-94-41

**Дополнительная информация и ее обновления — на сайте Научного центра психического здоровья РАМН <http://www.psychiatry.ru> и Российского общества психиатров <http://www.psychiatr.ru>**

С уважением,  
 оргкомитет

Для заметок




**Уважаемые подписчики  
журнала «Психиатрия»!**

Для вашего удобства в каждом номере журнала на последних страницах мы помещаем бланк подписки на журнал.

Наш адрес: 125130, Москва, Старопетровский проезд, 7а, стр. 25, подъезд 3, 3 этаж.  
Тел./факс: +7 (495) 287 4175

Стоимость каталожной подписки на один экземпляр журнала с доставкой по почте — 130 руб.

Для подтверждения оплаты подписки просьба отправить копию квитанции по адресу:  
125171, Москва, а/я 82,  
или по факсу: (495) 287 4174,  
либо на e-mail: advdep@anakharsis.ru

<b>И з в е щ е н и е</b>	<div style="text-align: right;">Форма № ПД-4</div>  <p align="center"><b>ООО «ПиАр-Медиа Групп»</b> (наименование получателя платежа)</p> <p>7704535887 № 40702810604000280609 (ИНН получателя платежа) (номер счета получателя платежа)</p> <p>В <u>ОАО АКБ «РосЕвроБанк»</u> (наименование банка получателя платежа)</p> <p>БИК <u>044585777</u> № <u>30101.810.8.0000 0000 777</u> (номер кор./счет банка получателя платежа)</p> <p align="center">подписка на журнал</p> <p align="center">«Психиатрия» на 2010 год (наименование платежа)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 5px;"> <tr> <td style="width: 10%;">отметьте выбранные номера</td> <td style="width: 12.5%;">№1</td> <td style="width: 12.5%;">№2</td> <td style="width: 12.5%;">№3</td> <td style="width: 12.5%;">№4</td> <td style="width: 12.5%;">№5</td> <td style="width: 12.5%;">№6</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table> <p>Сумма платежа _____ руб. _____ коп.</p>	отметьте выбранные номера	№1	№2	№3	№4	№5	№6							
отметьте выбранные номера	№1	№2	№3	№4	№5	№6									
<b>Кассир</b>	<p align="center"><b>ООО «ПиАр-Медиа Групп»</b> (наименование получателя платежа)</p> <p>7704535887 № 40702810604000280609 (ИНН получателя платежа) (номер счета получателя платежа)</p> <p>В <u>ОАО АКБ «РосЕвроБанк»</u> (наименование банка получателя платежа)</p> <p>БИК <u>044585777</u> № <u>30101.810.8.0000 0000 777</u> (номер кор./счет банка получателя платежа)</p> <p align="center">подписка на журнал</p> <p align="center">«Психиатрия» на 2010 год (наименование платежа)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 5px;"> <tr> <td style="width: 10%;">отметьте выбранные номера</td> <td style="width: 12.5%;">№1</td> <td style="width: 12.5%;">№2</td> <td style="width: 12.5%;">№3</td> <td style="width: 12.5%;">№4</td> <td style="width: 12.5%;">№5</td> <td style="width: 12.5%;">№6</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table> <p>Сумма платежа _____ руб. _____ коп.</p>	отметьте выбранные номера	№1	№2	№3	№4	№5	№6							
отметьте выбранные номера	№1	№2	№3	№4	№5	№6									
<b>Квитанция Кассир</b>	<p align="center"><b>ООО «ПиАр-Медиа Групп»</b> (наименование получателя платежа)</p> <p>7704535887 № 40702810604000280609 (ИНН получателя платежа) (номер счета получателя платежа)</p> <p>В <u>ОАО АКБ «РосЕвроБанк»</u> (наименование банка получателя платежа)</p> <p>БИК <u>044585777</u> № <u>30101.810.8.0000 0000 777</u> (номер кор./счет банка получателя платежа)</p> <p align="center">подписка на журнал</p> <p align="center">«Психиатрия» на 2010 год (наименование платежа)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-bottom: 5px;"> <tr> <td style="width: 10%;">отметьте выбранные номера</td> <td style="width: 12.5%;">№1</td> <td style="width: 12.5%;">№2</td> <td style="width: 12.5%;">№3</td> <td style="width: 12.5%;">№4</td> <td style="width: 12.5%;">№5</td> <td style="width: 12.5%;">№6</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table> <p>Сумма платежа _____ руб. _____ коп.</p>	отметьте выбранные номера	№1	№2	№3	№4	№5	№6							
отметьте выбранные номера	№1	№2	№3	№4	№5	№6									

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой, взимаемой за услуги банка платы, ознакомлен и согласен

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_ г. \_\_\_\_\_  
Подпись плательщика

Информация о плательщике

\_\_\_\_\_  
(Ф.И.О., адрес плательщика)

\_\_\_\_\_  
(Ф.И.О., адрес плательщика)

\_\_\_\_\_  
(ИНН)

\_\_\_\_\_  
(номер лицевого счета (код) плательщика)

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой, взимаемой за услуги банка платы, ознакомлен и согласен

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_ г. \_\_\_\_\_  
Подпись плательщика

Информация о плательщике

\_\_\_\_\_  
(Ф.И.О., адрес плательщика)

\_\_\_\_\_  
(Ф.И.О., адрес плательщика)

\_\_\_\_\_  
(ИНН)

\_\_\_\_\_  
(номер лицевого счета (код) плательщика)