

№ 03 (45) 2010

ПСИХИАТРИЯ

научно-практический журнал



А. С. Шенников

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.


Вариации и нестабильность генома в клетках головного мозга при психических и нейродегенеративных заболеваниях Юров И. Ю., Ворсанова С. Г., Юров Ю. Б. 7

Лабораторная диагностика последствий перинатальных поражений нервной системы: технология «Нейро-тест» Ключник Т. П., Морозов С. Г. 13

Стероидные и тиреоидные гормоны: возможности применения в прогнозировании течения невротических расстройств Иванова С. А., Левчук Л. А., Гуткевич Е. В., Семке В. Я. 18


Механизмы избирательного действия Семакса при когнитивном дефиците у мышей Ковалёв Г. И., Фирстова Ю. Ю., Салимов Р. М., Кондрахин Е. А. 23

*_Возможная роль казоморфинов в патогенезе аутизма_ Соколов О. Ю., Кост Н. В., Андреева О. О., Корнеева Е. В., Мешавкин В. К., Тараканова Ю. Н., Дадаян А. К., Золотарев Ю. А., Грачев С. А., Михеева И. Г., **Зозуля А. А.*** 29

Тезисы. Психодинамические характеристики при психической патологии** **Абрамова А. А.  36

Клиника и лечение психических заболеваний



Ципралекс (эсциталопрам): терапевтическая эффективность при постшизофренических (постпсихотических) депрессиях Абрамова Л. И.  54

СОДЕРЖАНИЕ



Научные обзоры

_Экзорфины: возможное биологическое и клиническое значение_Дубынин В. А.

65



Памятные даты

_Психопатологические расстройства, характерные для шизофрении, в «Душевных болезнях» (1834) П. А. Бутковского_Двирский А. Е.

74



Наше наследие

_Дифференциальный диагноз между неврозоподобными формами шизофрении и неврозами_Зиновьев П. М.

80



Информация

_О конференции молодых ученых, посвященной памяти А. В. Снежневского

85



По страницам зарубежных журналов

_По страницам зарубежных журналов

87

contents



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

_Genomic variations and instability in the brain of individuals with psychiatric and neurodegenerative diseases_Yurov I. Yu., Vorsanova S. G., Yurov Yu. B.

7

_Laboratory diagnostics of sequels of perinatal nervous system lesions: «Neuro Test» technology_Klyushnik T. P., Morozov S. G.

13

_Steroid and thyroid hormones: application possibilities in prognosis of course of neurotic disorders_Ivanova S. A., Levchuk L. A., Gutkevich E. V., Semke V. Ya.

18

_The Mechanisms of Heptapeptide Semax Selective Action on Cognitive Deficit in Mice_Kovalev G. I., Firsova Yu. Yu., Salimov R. M., Kondrahin E. A.

23

_The possible role of casomorphins in pathogenesis of autism_Sokolov O. Yu., Kost N. V., Andreeva O. O., Korneeva E. V., Meshavkin V. K., Tarakanova Yu. N., Dadayan A. K., Zolotarev Yu. A., Grachev S. A., Mikheeva I. G., Zozulya A. A.

29

_Тезисы. Психодинамические характеристики при психической патологии_Абрамова А. А.

36



The Clinical Picture And Treatment Of Mental Disorders



_Cipralex (Escitalopram): therapeutic efficacy in post-schizophrenic (post-psychotic) depressive disorders_Abramova L. I., Arsen'yeva T. B., Panova N. L., Shvedova A. K.

54

contents



Scientific Reviews:

Exorphins: possible biological and clinical value Dubynin V. A.

65



Memorable dates

_Психопатологические расстройства, характерные для шизофрении, в «Душевных болезнях» (1834) П. А. Бутковского_Двирский А. Е.



74



Our heritage

Differential diagnosis between Neurosis like schizophrenia and neuroses Zinoviev P. M.

80



Informayion

_О конференции молодых ученых, посвященной памяти А. В. Сне█ского

85



Foreign Press Digest

_Foreign Press Digest

87

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

Издатель

О. Пелипас
pelipas@anakharsis.ru

Выпускающий редактор

Гищенко

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

E-mail: 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
по почте в адрес издательства.

Бланк подписки через издательство
Вы можете найти на стр. 95 журнала.

УДК 576.316

Вариации и нестабильность генома в клетках головного мозга при психических и нейродегенеративных заболеваниях

Юров И. Ю.^{1,3}, Ворсанова С. Г.^{1,2}, Юров Ю. Б.^{1,2}¹ Научный центр психического здоровья РАМН, Москва, ² Московский НИИ педиатрии и детской хирургии³ Московский городской психолого-педагогический университет

7

В последние годы были получены убедительные данные о том, что нарушения целостности генома в клетках центральной нервной системы лежат в основе патогенеза различных нервных и психических заболеваний. Использование современных молекулярных и клеточных технологий для анализа генома в клетках головного мозга показало, что значительное число нервных клеток при аутизме, шизофрении и болезни Альцгеймера содержат аномальное число хромосом и, следовательно, являются анеуплоидными. Анеуплоидия, являясь важным биологическим маркером геномной нестабильности, приводит к геномному (геномному) дисбалансу, последствиями которого **необратимо** являются нарушение функциональной активности нервной клетки и ее гибель. Наличие анеуплоидных нейронов в головном мозге может приводить к дисфункции нейронных сетей или к гибели нейронов (нейродегенерации). Таким образом, вариабельность и нестабильность генома в клетках головного мозга может являться одним из общих механизмов патогенеза генетически гетерогенных психических и нейродегенеративных заболеваний. Настоящая работа кратко суммирует последние достижения в области изучения хромосом в клетках головного мозга в норме, а также при заболеваниях нервной системы. Помимо этого, рассматриваются перспективы молекулярной нейробиологии — нового направления современной биологической психиатрии, цель которого — интегрировать знания о геноме на клеточном и молекулярном уровне в норме и при патологии мозга, а также использовать их в контексте клинической, диагностической и терапевтической практики.

Ключевые слова: вариации генома; хромосомная нестабильность; клетки головного мозга; психические болезни; нейродегенеративные заболевания.

Pathologic changes of the genome manifesting as structural and numerical chromosome abnormalities are assumed to underlie the pathogenesis of psychiatric and neurodegenerative diseases. During the last years, sufficient data have been provided to highlight the significant role of genomic variations and instability in the brain of individuals with psychiatric and neurodegenerative diseases, including autism, schizophrenia and Alzheimer's disease. Aneuploidy is a valuable biological marker of genomic instability. Aneuploidy leads to gene (genome) imbalance and results in altered physiology of neural cells or cell death. Aneuploidy and chromosome variations in the brain could severely affect neuronal circuitry and may underline neurodegeneration. Therefore, genomic (chromosomal) instability in the brain is a genetic factor which may predispose to variety of psychiatric and neurodegenerative diseases. The present communication briefly summarizes current advances in studying chromosomes of the normal and diseased human brain. Additionally, we review perspectives of this new and promising direction in fields of biological psychiatry and psychiatric genetics in the light of its clinical, diagnostic and therapeutic relevance.

Keywords: genome variations; chromosome instability; brain cells; psychiatric disorders; neurodegenerative diseases.

В настоящее время достоверно известно, что вариации или нестабильность генома, проявляющиеся на хромосомном уровне (численные и структурные аномалии хромосом), являются наиболее частой генетической причиной нарушения психики [1; 3; 6; 7; 9; 12; 16; 17; 24]. В частности, по данным разных исследователей, подобные формы геномных вариаций связаны с 30–50% случаев умственной отсталости у детей [1; 3; 6; 7; 9; 12; 16; 24], 1–10% случаев шизофрении [5; 12; 16], 5–40% случаев аутизма [2–4; 7; 12; 16; 23; 28]. Во многих работах также отмечается связь между геномными вариациями, выявляемыми на хромосомном и субхромосомном уровнях, и другими психическими заболеваниями [7; 16]. Известно, что патогенез такого распространенного

и социально значимого заболевания, как болезнь Альцгеймера (БА), связан с субмикроскопическими вариациями на хромосомном уровне (дубликации гена белка-предшественника бета-амилоида) [16], а также анеуплоидизацией тканей центральной нервной системы (ЦНС) [7; 12; 16; 18; 31]. Более того, некоторые заболевания, которые рассматривают также в качестве молекулярных моделей нейродегенерации, представляют собой синдромы хромосомной нестабильности (например, атаксия-телеангиэктазия или АТ) [1; 8; 14; 19; 29; 31]. Это позволяет сделать вывод о том, что геномные вариации, в частности анеуплоидия, являются одним из наиболее значимых генетических факторов предрасположенности ко многим

психическим и нейродегенеративным заболеваниями.

Несмотря на многочисленные исследования геномных вариаций и попытки картировать гены психических заболеваний (аутизм и шизофрения), в современной биологической психиатрии и психиатрической генетике до настоящего времени существует нерешенная проблема воспроизведения данных, полученных разными группами авторов. Это справедливо как для молекулярно-генетических исследований (вариации последовательностей ДНК на геномном уровне), так и молекулярно-цитогенетических исследований (вариации генома на микроскопическом или субмикроскопическом уровнях). Иными словами, попытки подтвердить ассоциации между психическими заболеваниями и специфическими генетическими изменениями, то есть выявить надежные биологические маркеры болезни, как правило, неудачны [6; 7; 16]. Поскольку большинство подобных исследований проводится на клетках крови, было предположено, что вариации генома, приводящие к нарушениям психики, должны наблюдаться преимущественно в клетках мозга, а их наличие в других тканях лишь указывает на вероятный патологический процесс, являясь, таким образом, потенциальным биологическим (диагностическим) маркером заболевания [2–4; 5–9; 12; 14; 16–19; 26–31].

Исследование особенностей организации и возможной роли вариаций соматического генома нервной клетки легло в основу нового направления в биомедицине на стыке таких наук, как генетика человека, нейробиология, клеточная биология и биологическая психиатрия, — молекулярной нейробиологии [7; 12]. Для исследований в этой области возникла необходимость разработки методов изучения хромосом и ДНК генома непосредственно в клетках головного мозга. Изучение генома клеток ЦНС требует анализа молекул ДНК отдельно взятой хромосомы на молекулярном уровне и дифференциации между геномными вариациями (хромосомными аномалиями) и сложной ядерной организацией хроматина в высокодифференцированных клетках головного мозга. В результате широкомасштабных исследований клеток эмбрионального и постмортального мозга как в норме, так и при патологии (шизофрения, БА и АТ), а также других типов клеток (лимфоцитов периферической крови) при психических

заболеваниях (аутистические расстройства: идиопатический или недифференцированный аутизм и синдром Ретта) был разработан унифицированный молекулярно-цитогенетический подход к идентификации вариаций и нестабильности генома в клетках головного мозга [3; 7–9; 10–19; 22–30]. Необходимо отметить, что создание методической основы для исследования хромосом в постмитотических дифференцированных клетках (не только клеток головного мозга) произошло исключительно благодаря достижениям в области молекулярной нейробиологии [24].

Благодаря использованию разработанных новых технологий были обнаружены многие особенности генома клеток головного мозга, имеющие большое значение для фундаментальной нейробиологии, нейрогенетики и биологической психиатрии, а также для клинической медицины. В частности, была показана исключительная вариабельность генома эмбрионального мозга в виде анеуплоидии, поражающей от 30 до 35% клеток, включая случаи хромосомного мозаицизма, наблюдающегося только в данной ткани плода [17; 27; 29; 31]. С другой стороны, было показано, что спонтанная или спорадическая анеуплоидия является источником межклеточной вариации генома клеток ЦНС в норме [11; 12; 14; 27]. После определения «нормального» (непатогенного) уровня спорадических хромосомных мутаций (анеуплоидии) нами было проведено изучение вариаций хромосом в соматических клетках при психических и нейродегенеративных заболеваниях. В *таблице* суммированы данные о хромосомной нестабильности и анеуплоидии, выявляемых в клетках крови и постмортальных тканей головного мозга, по данным молекулярно-цитогенетических исследований индивидуумов с разными заболеваниями.

До проведения прямого изучения хромосом в клетках головного мозга при психических и нейродегенеративных заболеваниях было известно, что шизофрения и БА могут быть связаны с хромосомными аномалиями половых хромосом и хромосомы 21, соответственно [5; 7; 12], а также с возможными ассоциациями между тканеспецифическими хромосомными аномалиями и локальной клеточной патологией [12; 14]. Для подтверждения справедливости данной гипотезы в случае аутистических расстройств были исследованы

Хромосомная нестабильность и анеуплоидия при психических и нейродегенеративных заболеваниях

Заболевание	Формы геномной/хромосомной нестабильности и анеуплоидии	Объект исследования	Ключевые ссылки
Недифференцированный аутизм	Мозаичная анеуплоидия хромосом 9, 15 и дополнительная хромосома X при мужском кариотипе (XXY); хромосомные аномалии, варианты, анеуплоидия гоносом в мозге	Клетки крови. Клетки коры головного мозга	[2–3, 23; 28]
Синдром Ретта у мальчиков	Дисомия хромосомы X при мужском кариотипе (XXY)	Клетки крови и фибробластов кожи	[20; 21]
Атаксия-телеангиэктазия	Хромосомная нестабильность в виде анеуплоидии	Клетки головного мозга (кора головного мозга)	[8; 18]
Атаксия-телеангиэктазия	Нестабильность хромосомы 14 (разрывы, образование дополнительных хромосом)	Клетки головного мозга (мозжечок)	[19]
Болезнь Альцгеймера	Мозаичная анеуплоидия хромосомы 21 (хромосомо-специфическая нестабильность)	Клетки головного мозга (кора головного мозга)	[18; 31]
Шизофрения	Анеуплоидия половых хромосом	Клетки крови	[5; 9; 12]
Шизофрения	Мозаичная трисомия хромосом 1, 18 и X, а также повышенный уровень спонтанной анеуплоидии	Клетки головного мозга (кора головного мозга)	[9; 13; 26; 30]

дети с недифференцированным аутизмом и синдромом Ретта (наследственное заболевание известной этиологии). Было обнаружено, что синдром Ретта (моногенное X-сцепленное доминантное заболевание, связанное с летальностью плодов мужского пола) может наблюдаться у мальчиков только при условии мозаичной/регулярной анеуплоидии хромосомы X [20; 21]. При аутизме в 5% случаев наблюдались регулярные структурные и численные хромосомные аномалии [2; 23], а в 16% — низкопроцентный мозаицизм, проявляющийся преимущественно в виде дополнительной хромосомы X при мужском кариотипе [27]. Примерно у половины детей с данным заболеванием наблюдались хромосомные варианты (изменения морфологии хромосом без явных фенотипических последствий), которые косегрегировали по материнской линии вместе с различными нарушениями психики (не только аутистические черты), а в некоторых случаях и с хромосомной нестабильностью. Это позволяет предположить существование определенных генетических механизмов, способствующих развитию аутизма, проявление которых на хромосомном уровне можно использовать как биологические маркеры заболевания [2–4].

В качестве одной из моделей нейродегенерации была выбрана атаксия-телеанги-эктазия (АТ) — синдром хромосомной нестабильности, связанный с селективной дегенерацией клеток

мозжечка, без поражения других областей мозга. Этот выбор был продиктован предположением о том, что пораженные ткани должны демонстрировать повышенный уровень нестабильности. Проведенные исследования подтвердили это предположение, показав, что анеуплоидизация является возможным механизмом дегенерации клеток головного мозга, а селективная нейродегенерация при АТ вызвана разрывом специфических участков хромосомы 14 [7; 8; 12; 18; 19].

Подобный феномен повышенной частоты анеуплоидии выявлен нами и при БА. Однако в данном случае этот процесс нейродегенерации в гиппокампе и коре головного мозга больных связан с анеуплоидией хромосомы 21. Примечательно, что многие исследователи отмечают сходство патологии мозга и патогенеза при БА и синдроме Дауна, который является следствием регулярной трисомии по хромосоме 21 [18; 31]. Помимо этого, анализ вариаций генома на разных стадиях развития ЦНС [9; 17; 27; 29], а также при заболеваниях мозга, связанных с аномальным (БА) или преждевременным (АТ) старением, может быть использован для описания молекулярных процессов, связанных с изменениями функционирования этой системы в позднем онтогенезе [31]. Молекулярно-нейроцитогенетические исследования при шизофрении показали, что единичные случаи этого заболевания могут быть связаны с хромосомным мозаицизмом

(анеуплоидия хромосом 1, 18 и X), выявляемым в клетках головного мозга. Было также обнаружено, что в клетках головного мозга при шизофрении повышен фоновый уровень спорадических хромосомных мутаций в виде анеуплоидии. Эти факты свидетельствуют о том, что шизофрения, вероятно, может быть связана с хромосомной нестабильностью, специфически поражающей клетки ЦНС [9; 13; 26; 30].

Таким образом, исследования вариаций и нестабильности генома на хромосомном уровне в клетках головного мозга при психических и нейродегенеративных заболеваниях позволили определить возможную роль геномных нарушений в патогенезе аутизма, шизофрении, БА и АТ. Полученные данные позволяют выделить диагностические маркеры нарушения психики при аутистических расстройствах, связанные с мозаичными формами хромосомных аномалий и нестабильности, а также специфическими межиндивидуальными вариациями генома [2 – 4; 6; 9; 12; 16; 17; 23; 28]. Подобное утверждение, по-видимому, также справедливо и для шизофрении. Однако следует отметить, что частота подобных вариаций генома при этом заболевании встречается значительно реже, чем при расстройствах аутистического спектра [9; 11; 21; 30]. Современные гипотезы патогенеза шизофрении исходят из предпосылок о том, что шизофрения обусловлена либо нарушением процессов развития мозга на ранних или поздних онтогенетических этапах, либо эта болезнь является одним из вариантов нейродегенерации. Анеуплоидия в мозге может объяснить и примирить обе эти модели патогенеза шизофрении. Анеуплоидия возникает на ранних этапах развития мозга, анеуплоидизация нервных клеток также происходит в ходе взрослого нейрогенеза и часто приводит не только к дисфункции клеток, но и их преждевременной гибели. Таким образом, двоякое негативное влияние геномной нестабильности (анеуплоидии)

на функциональную активность нервных клеток согласуется с «онтогенетической» и нейродегенеративной гипотезами шизофрении. Нестабильность генома (хромосом), являющаяся причиной нарушений ЦНС, предполагает возможность успешной молекулярной и клеточной терапии нейродегенеративных заболеваний, основанной на ингибировании патологических процессов в клетках головного мозга [7; 12; 16; 18; 19; 31].

Суммируя данные, представленные в настоящей работе, можно сделать вывод о том, что исследования в области молекулярной нейрцитогенетики представляют большой интерес для выяснения молекулярных и клеточных механизмов психических и нейродегенеративных заболеваний. Наши разработки в данном направлении позволяют проводить высокоразрешающий анализ вариаций генома в каждой отдельно взятой нервной клетке и экстраполировать эти находки на клетки других тканей (клетки крови или кожи), которые можно исследовать неинвазивными методами. Это открывает новые возможности для поиска биологических маркеров заболеваний психики или генетических факторов предрасположения к болезни. Кроме того, эти исследования могут предложить новые формы молекулярной и клеточной терапии, связанные с научно обоснованными попытками воздействия на внутриклеточные процессы, в частности, на те из них, которые обеспечивают поддержание целостности генома в клетках головного мозга. Необходимо отметить, что последнее возможно только при наличии достоверных данных относительно генетических механизмов патогенеза этих распространенных и социально значимых заболеваний мозга.

Работа посвящается сотруднику НЦПЗ РАМН Илье Владимировичу Соловьеву, внесшему неоценимый вклад в исследования вариаций и нестабильности генома в клетках головного мозга в норме и при психических заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ворсанова С. Г., Юров Ю. Б., Чернышов В. Н. Медицинская цитогенетика. — М.: Медпрактика, 2006. — 300 с.
2. Ворсанова С. Г., Юров И. Ю., Демидова И. А. и др. Вариабельность гетерохроматиновых районов хромосом и хромосомные аномалии у детей с аутизмом: идентификация генетических маркеров аутистических расстройств // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. — 2006. — Т. 106, № 6. — С. 52–57.
3. Ворсанова С. Г., Юров И. Ю., Соловьев И. В. и др. Гетерохроматиновые районы хромосом человека: клинико-биологические аспекты. — М.: Медпрактика, 2008. — 300 с.
4. Ворсанова С. Г., Воинова В. Ю., Юров И. Ю. и др. Цитогенетические, молекулярно-цитогенетические и клинико-генеалогические исследования матерей детей с аутизмом: поиск семейных генетических маркеров аутистических расстройств // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. — 2009. — Т. 109, № 6. — С. 54–64.
5. Юров И. Ю., Ворсанова С. Г., Юров Ю. Б. Хромосомные аномалии при шизофрении // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. — 2006. — Т. 106, № 3. — С. 75–82.
6. Юров И. Ю., Ворсанова С. Г., Юров Ю. Б. Психиатрическая генетика: теория и практика // Психическое здоровье. — 2006. — № 3. — С. 41–46.
7. Юров И. Ю., Ворсанова С. Г., Юров Ю. Б. Молекулярная нейрцитогенетика: нестабильность генома в мозге при психических заболеваниях // Психиатрия. — 2007. — № 4. — С. 36–43.
8. Юров И. Ю., Ворсанова С. Г., Колотий А. Д. и др. Мозаичная анеуплоидия в клетках головного мозга при атаксии-телеангиэктазии (синдроме Луи-Бар) // Мед. генет. — 2008. — Т. 7, № 73. — С. 22–26.
9. Юров Ю. Б., Ворсанова С. Г. Молекулярно-цитогенетические исследования хромосомных аномалий и нарушений при нервно-психических заболеваниях: поиск биологических маркеров для диагностики // Вестн. РАМН. — 2001. — № 7. — С. 26–31.
10. Iourov I. Y., Soloviev I. V., Vorsanova S. G. et al. An approach for quantitative assessment of fluorescence in situ hybridization (FISH) signals for applied human molecular cytogenetics // J. Histochem. Cytochem. — 2005. — Vol. 53. — P. 401–408.
11. Iourov I. Y., Liehr T., Vorsanova S. G. et al. Visualization of interphase chromosomes in postmitotic cells of the human brain by multicolour banding (MCB) // Chromosome Res. 2006. — Vol. 14. — P. 223–229.
12. Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Yurov Y. B. Chromosomal variations in mammalian neuronal cells: known facts and attractive hypotheses // Int. Rev. Cytol. — 2006. — Vol. 249. — P. 143–191.
13. Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Yurov Y. B. Molecular neurocytogenetics demonstrates oncogenic parallels in schizophrenia: implications for neuroprotection and neuroregeneration // Int J Neuroprotect Neuroregenerat. — 2006. — Vol. 2. — P. 212–214.
14. Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Yurov Y. B. Intercellular genomic (chromosomal) variations resulting in somatic mosaicism: mechanisms and consequences // Curr. Genomics. — 2006. — Vol. 7. — P. 435–446.
15. Iourov I. Y., Liehr T., Vorsanova S. G. et al. Interphase chromosome-specific multicolor banding (ICS-MCB): a new tool for analysis of interphase chromosomes in their integrity // Biomol. Eng. 2007. — Vol. 24. — P. 415–417.
16. Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Yurov Y. B. Molecular cytogenetics and cytogenomics of brain diseases // Curr. Genomics. — 2008. — Vol. 9. — P. 452–465.
17. Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Yurov Y. B. Chromosomal mosaicism goes global // Mol. Cytogenet. — 2008. — Vol. 1, № 26.
18. Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Liehr T. et al. Aneuploidy in the normal, Alzheimer's disease and ataxia-telangiectasia brain: differential expression and pathological meaning // Neurobiol. Dis. — 2009. — Vol. 34. — P. 212–220.
19. Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Liehr T. et al. Increased chromosome instability dramatically disrupts neural genome integrity and mediates cerebellar degeneration in the ataxia-telangiectasia brain // Hum Mol Genet. — 2009. — Vol. 18. — P. 2656–2669.
20. Vorsanova S. G., Demidova I. A., Ulas V. Y. et al. Cytogenetic and molecular-cytogenetic investigation of Rett syndrome. Analysis of 31 cases // Neuro Report. — 1996. — Vol. 7. — P. 187–189.
21. Vorsanova S. G., Yurov Y. B., Ulas V. Y. et al. Cytogenetic and molecular-cytogenetic studies of Rett syndrome (RTT): a retrospective analysis of a Russian cohort of RTT patients (the investigation of 57 girls and three boys) // Brain Dev. — 2001. — Vol. 23. — S. 196–201.
22. Vorsanova S. G., Kolotii A. D., Iourov I. Y. et al. Evidence for high frequency of chromosomal mosaicism in spontaneous abortions revealed by interphase FISH analysis // J. Histochem. Cytochem. — 2005. — Vol. 53. — P. 375–380.
23. Vorsanova S. G., Yurov I. Yu., Demodova I. A. et al. Variability in the heterochromatin regions of the chromosomes and chromosomal anomalies in children with autism: identification of genetic markers of autistic spectrum disorders // Neurosci Behav Physiol. — 2007. — Vol. 37. — P. 553–558.
24. Vorsanova S. G., Yurov Y. B., Iourov I. Y. Human interphase chromosomes: a

- review of available molecular cytogenetic technologies // *Mol. Cytogenet.* — 2010. — Vol. 3. No1.
25. Yurov Y. B., Soloviev I. V., Vorsanova S. G. et al. High resolution fluorescence in situ hybridization using cyanine and fluorescein dyes: ultra-rapid chromosome detection by directly fluorescently labeled alphoid DNA probes // *Hum. Genet.* — 1996. — Vol. 97. — P. 390–398.
 26. Yurov Y. B., Vostrikov V. M., Vorsanova S. G. et al. Multicolor fluorescent in situ hybridization on post mortem brain in schizophrenia as an approach for identification of low-level chromosomal aneuploidy in neuropsychiatric diseases // *Brain Dev.* — 2001. — Vol. 23. — S. 186–190.
 27. Yurov Y. B., Iourov I. Y., Monakhov V. V. et al. The variation of aneuploidy frequency in the developing and adult human brain revealed by an interphase FISH study // *J. Histochem. Cytochem.* — 2005. — Vol. 53. — P. 385–390.
 28. Yurov Y. B., Vorsanova S. G., Iourov I. Y. et al. Unexplained autism is frequently associated with low-level mosaic aneuploidy // *J. Med. Genet.* — 2007. — Vol. 44. — P. 521–525.
 29. Yurov Y. B., Iourov I. Y., Vorsanova S. G. et al. Aneuploidy and confined chromosomal mosaicism in the developing human brain // *PLoS ONE.* — 2007. — Vol. 2. — e558.
 30. Yurov Y. B., Iourov I. Y., Vorsanova S. G. et al. The schizophrenia brain exhibits low-level aneuploidy involving chromosome 1 // *Schizophr. Res.* — 2008. — Vol. 98. — P. 137–147.
 31. Yurov Y. B., Vorsanova S. G., Iourov I. Y. GIN'n'CIN hypothesis of brain aging: deciphering the role of somatic genetic instabilities and neural aneuploidy during ontogeny // *Mol. Cytogenet.* — 2009. — Vol. 2, № 23.

Юров И. Ю. — к. б. н., вед. н. с., Научный центр психического здоровья РАМН;
вед. н. с., Московский городской психолого-педагогический университет.
E-mail: ivan_iourov@yahoo.com

Ворсанова С. Г. — профессор, гл. н. с., Научный центр психического здоровья
РАМН; зав. лабораторией, Московский НИИ педиатрии и детской хирургии,
Росмедтехнологии.
E-mail: svorsanova@mail.ru

Юров Ю. Б. — профессор, зав. лабораторией, Научный центр психического
здоровья РАМН; гл. н. с., Московский НИИ педиатрии и детской хирургии,
Росмедтехнологии.
E-mail: y_yurov@yahoo.com

УДК 616.89 – 008.1, 616.89-02-056.7

Лабораторная диагностика последствий перинатальных поражений нервной системы: технология «Нейро-тест»

Клюшник Т. П.¹, Морозов С. Г.²¹ Научный центр психического здоровья РАМН, Москва² НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

13

Приведено теоретическое обоснование возможности диагностики перинатальных поражений нервной системы и их последствий с помощью определения ряда иммунологических показателей; также предложена практическая реализация этого положения. В рамках разработанной медицинской технологии «Нейро-тест» в образцах сыворотки крови обследуемых проводится комплексное определение следующих показателей врожденного и приобретенного иммунитета: энзиматической активности лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), функциональной активности α 1-протеиназного ингибитора (α 1-ПИ), уровня аутоантител (аАТ1) к четырем антигенам нервной ткани — белку S-100, основному белку миелина (ОБМ), специфическому белку астроцитов (GFAP) и фактору роста нервов (ФРН), а также соответствующих антиидиотипических антител, вовлеченных в процессы развития и функционирования мозга. В ходе тестирования выявляются лица, содержащие измененную (повышенную или пониженную по сравнению с образцами сыворотки здоровых лиц аналогичной возрастной группы) активность/уровень одного или нескольких определяемых иммунологических показателей, что является характерным иммунологическим признаком нарушения развития/функционирования нервной системы. Степень отклонения определяемых показателей врожденного и /или приобретенного иммунитета от аналогичных показателей образцов сыворотки здоровых лиц соответствующего возраста характеризует степень тяжести и прогноз последствий перинатальных поражений нервной системы. Комплексное определение параметров врожденного и приобретенного иммунитета обеспечивает высокую точность определения, дает возможность проведения массовых диспансерных обследований, направленных на выявление лиц, имеющих характерные изменения определяемых иммунологических показателей и относящихся к группам повышенного риска нервно-психических заболеваний.

A theoretical justification for possibility of diagnostics of perinatal nervous system lesions and their sequels by means of determination of certain immunological indices was presented in the paper. A practical implementation of this proposition was also offered. Complex detection of the following indices of innate and acquired immunity in blood serum samples is carried out within the framework of the developed medical «Neuro Test» technology: enzymatic activity of human leukocyte elastase (HLE), functional activity of α 1-proteinase inhibitor (α 1-PI), the level of autoantibodies (AAT1) to the four nervous tissue antigens (S-100 protein, myelin basic protein (MBP), astrocyte-specific protein (GFAP), and nerve growth factor (NGF)), as well as corresponding anti-idiotypic antibodies, involved in the processes of brain development and function. During testing individuals are revealed with altered (enhanced or reduced) activity/level of one or several definable/assignable immunological indices in comparison with serum samples of the healthy individuals in the similar age group, which is a characteristic immunological sign of impaired nervous system development/function. The degree of deviation of the definable/assignable innate and/or acquired immunity indices from the similar indices of blood serum samples in healthy individuals belonging to the same age group, characterizes the severity degree and the prognosis for sequels of perinatal nervous system lesions. Complex determination of parameters for innate and acquired immunity provides high accuracy determination and makes it possible to carry out mass dispensary examinations in order to detect persons with characteristic alterations in the definable/assignable immunological indices, who belong to groups having increased risk of developing neuropsychic disorders.

Keywords: innate immunity; acquired immunity; human leukocyte elastase; perinatal CNS lesions, diagnostics; «Neuro Test» technology.

Проблема своевременного выявления перинатальных поражений ЦНС или их последствий чрезвычайно актуальна в связи с их широкой распространенностью, высоким риском неблагоприятных последствий (церебральные параличи, умственная отсталость, стойкие сенсорные дефекты, вегето-висцеральные нарушения и т. д.) и декомпенсацией в последующие этапы жизни, в том числе и у детей с минимальными мозговыми дисфункциями. Это означает, что индуцированный перинатальным поражением ЦНС патологический процесс

может продолжаться и в последующие месяцы/годы, вовлекая все большее количество органов и систем [16; 9].

Использование клинического (невролого-психологического) метода для диагностики перинатальных поражений ЦНС и /или их последствий часто связано с определенными трудностями в связи с тем, что на первом году жизни эти нарушения проявляются лишь в виде неспецифических симптомокомплексов (повышенная нервно-рефлекторная возбудимость, нарушения мышечного тонуса, задержка темпов психомоторного развития,

нарушения сна и т. д.). Для дополнительной диагностики перинатальных поражений ЦНС или их последствий в настоящее время используются такие инструментальные методы, как нейросонография, магнитно-резонансная томография, электронейромиография, электроэнцефалография. Эти методы требуют дорогостоящего оборудования, которым оснащены лишь крупные клинические центры.

Современные представления о существовании тесных взаимосвязей между нервной и иммунной системами предполагают вовлеченность иммунных механизмов в формирование патологических состояний и заболеваний нервной системы, в том числе и перинатальных поражений нервной системы и их последствий, что подтверждено многочисленными исследованиями [1–4].

Известно, что одним из основных этиопатогенетических факторов подавляющего большинства перинатальных поражений мозга является ишемия, запускающая ряд нейровоспалительных реакций, включающих активацию микроглии, повышенный синтез провоспалительных цитокинов, специфических молекул адгезии и хемотаксических факторов, а также скопление на эндотелии сосудов ГЭБ активированных макрофагов из кровяного русла, vasoактивных веществ и как следствие — нарушение проницаемости ГЭБ и выход в кровяное русло нейроантигенов [3; 6; 7]. Вышедшие в кровяное русло нейроантигены связываются с соответствующими АТ из пула физиологических регуляторных антител и в ряде случаев активируют соответствующие клоны В-лимфоцитов, продуцирующие специфические аутоантитела [14]. Изменение уровня аутоантител к нейроантигенам является одним из маркеров нарушения развития и функционирования нервной системы. Определение уровня аутоантител к нейроантигенам было предложено ранее для определения степени риска развития нервно-психических заболеваний [12; 10; 17].

Однако необходимо иметь в виду, что повышенный синтез аутоантител к нейроантигенам — это возможная специфическая реакция приобретенного звена иммунитета на деструктивный процесс в мозговой ткани. Эта реакция является отставленной по времени, а время полужизни молекул иммуноглобулинов в крови составляет 24–32 дня, поэтому определение аАТ в крови не может быть использовано для мониторинга состояния нервной системы ребенка в короткие интервалы времени (2–3 недели). Кроме того, многочисленные клинико-иммунологические исследования свидетельствуют о том, что аутоиммунный

компонент характерен лишь для наиболее тяжелых поражений нервной системы [6; 15].

Наиболее ранней и неспецифической реакцией на какое-либо тканевое повреждение является активация врожденного иммунитета. Филогенетически более древний врожденный иммунитет выступает как первая линия обороны на пути чужеродного агента (в том числе и при попадании в кровь «забарьерных» антигенов) и действует опираясь на воспаление и фагоцитоз.

Клеточное звено врожденного иммунитета представлено моноцитами/макрофагами, гранулоцитами, дендритными клетками и натуральными киллерными клетками. Гуморальное звено включает в себя калликреин-кининовую систему, белки острой фазы воспаления, лизоцим, маннансвязывающий лектин. Активированные нейтрофилы секретируют в кровь протеолитический фермент — лейкоцитарную эластазу. Попадая во внеклеточное пространство, лейкоцитарная эластаза расщепляет основное вещество, эластиновые и коллагеновые волокна сосудистых базальных мембран, выступая в ряде случаев в качестве мощного деструктивного фактора, способствующего поддержанию повреждения ГЭБ и нарушению функций мозга. Проведенные клинико-биологические исследования показали, что нарушения развития и функционирования мозга сопровождаются активацией врожденного иммунитета, а ряд показателей, например активность лейкоцитарной эластазы, коррелирует со степенью тяжести этих нарушений [18].

Все вышесказанное явилось основанием для разработки технологии «Нейро-тест», пригодной для лабораторного способа выявления последствий перинатальных поражений нервной системы, определения степени их тяжести и прогноза у детей первых лет жизни с помощью комплексного определения ряда параметров врожденного и приобретенного иммунитета: энзиматической активности лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) — протеолитического фермента, вовлеченного в процесс повреждения эндотелия сосудов гематоэнцефалического барьера; функциональной активности 1-протеиназного ингибитора (1-ПИ), характеризующего состояние антипротеолитического (компенсаторного) потенциала сыворотки крови; уровень аутоантител к четырем нейроантигенам, а также соответствующих антиидиотипических антител, характеризующий состояние специфического В-лимфоцитарного звена.

Лейкоцитарная эластаза (ЛЭ) — высокоактивная сериновая протеаза с широкой

субстратной специфичностью, содержащаяся в азурофильных гранулах нейтрофилов. ЛЭ секретируется во внеклеточное пространство при активации этих клеток в процессе развития неспецифического иммунного ответа на различные стимулы, включая инфекционные агенты, иммунные комплексы, эндотоксины и т. д. Попадающая во внеклеточное пространство лейкоцитарная эластаза расщепляет основное вещество, эластиновые и коллагеновые волокна сосудистых базальных мембран и соединительной ткани, белки плазмы крови, иммуноглобулины и т. д. [20; 11]. Являясь звеном воспалительных реакций, носящих санационный характер, в ряде случаев этот фермент может проявлять значительный деструктивный потенциал в отношении сосудистого эндотелия, в случае повреждений мозга — эндотелия сосудов гематоэнцефалического барьера, способствуя вторичным метаболическим повреждениям мозга.

Основным регулятором активности фермента является **α 1-протеиназный ингибитор (α 1-ПИ)**, подавляющий активность ЛЭ с высокой константой ассоциации ($> 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$). В сыворотке крови ЛЭ находится преимущественно в комплексе с α 1-ПИ и лишена протеолитической активности. α 1-ПИ является гликопротеином, синтезирующимся гепатоцитами. Роль α 1-ПИ заключается в ингибировании активности протеиназ (лейкоцитарной эластазы, трипсина, плазмина, некоторых факторов свертывания крови и т. д.). Контролируя протеолитическую активность лейкоцитарной эластазы, этот ингибитор создает условия для ограничения очага воспаления или деструкции, поэтому уровень α 1-ПИ в сыворотке крови определяет течение многих воспалительных и деструктивных процессов [5; 13]. Возрастание активности α 1-ПИ, наблюдаемое при воспалительных и деструктивных процессах, в том числе при поражениях ЦНС, связано с высвобождением протеиназ лейкоцитов и тканей и направлено на ликвидацию этих процессов. Дефицит α 1-ПИ может быть обусловлен генетически либо являться следствием истощения его синтеза или инактивации токсическими продуктами метаболизма (например, продуктами перекисного окисления липидов).

Аутоантитела к нейроантигенам — это естественные регуляторные аутоантитела — идиотипические антитела (аАТ1), а также антитела к ним — антиидиотипические антитела — (аАТ2). Они являются нормальными компонентами иммунной системы любого здорового человека и синтезируются

практически ко всем антигенам организма, в том числе к белкам нервной ткани. Естественное содержание и соотношение аАТ1 и аАТ2 в сыворотке крови колеблется в определенных интервалах, характерных для каждого возраста, и может резко изменяться при различных заболеваниях.

В рамках лабораторной технологии «Нейро-тест» иммуноферментным методом определяется интенсивность продукции аАТ1 и аАТ2 к четырем белкам нервной ткани: белку S-100, основному белку миелина (ОБМ), специфическому белку астроцитов (GFAP) и фактору роста нервов (ФРН). Такие нейротропные аАТ выполняют функции регуляции развития и упорядоченного функционирования нервных клеток [14]. Для развивающегося организма ребенка, формирования его нервно-психического статуса особое значение имеют регуляторные аАТ к названным выше белкам: ОБМ участвует в организации сборки и поддержания целостности миелина нервных волокон; S-100 — Ca^{2+} -связывающий белок нервной ткани, участвует в регуляции созревания центральных нейронов, является трофическим фактором для серотонинергических нейронов, влияет на миграторную активность нейробластов, на координацию функционирования различных отделов нервной системы; GFAP — глиофибрилярный кислый белок филаментов астроцитов, участвует в регуляции функционирования цитоскелета нервных клеток, его синтез изменяется при повреждающих воздействиях на нервную ткань; ФРН — важнейший нейротрофический фактор, регулирует интенсивность и направление роста аксонов нейронов. Показано, что стойкое увеличение концентрации аАТ к каждому из названных белков в сыворотке крови детей, начиная с первого месяца жизни и затем в течение нескольких месяцев и даже лет, сопутствует или опережает развитие клинически выраженных нарушений нервной системы по типу задержки психомоторного развития, формирования эпилептиформной симптоматики, аутизма и др. Например, повышенное содержание аАТ к ФРН отмечено у детей с различными формами нарушений психического развития. При этом имеет место корреляция между степенью повышения уровня аАТ и характером нервно-психических нарушений у детей раннего возраста [8; 18].

Таким образом, все вышеперечисленные показатели, взаимно дополняя друг друга, позволяют комплексно оценить состояние иммунитета у детей и выявить наличие патологического деструктивного процесса в ткани мозга, уточнить его тяжесть, а также выраженность компенсаторного потенциала.

Для постановки методов требуется небольшое количество капиллярной крови (0,2 – 0,3 мл), забор которой может быть произведен из пальца или пятки ребенка.

При использовании данной технологии исследование следует проводить не ранее чем через 2 – 3 недели после перенесенного острого инфекционного заболевания. Это ограничение связано с тем, что в состав данной технологии наряду с оценкой специфических противомозговых иммунологических реакций входят также методы оценки состояния неспецифического иммунитета, активаторами которого являются как патогенные микроорганизмы, так и ряд эндогенных молекул, включая продукты тканевой деструкции.

По совокупности иммунологических показателей может быть выделено 6 групп образцов сыворотки крови:

1. Если активность лейкоцитарной эластазы и α 1-ПИ, а также уровень АТ к антигенам нервной ткани анализируемого образца сыворотки крови лежит в «нормальном» диапазоне, то предполагается, что сыворотка получена от ребенка, относящегося к группе нормы.

Аналогичные показатели могут иметь образцы сывороток, полученных от детей со сформированным дефектом нервной системы, у которых отсутствует текущий деструктивный процесс в мозге.

2. Если активность лейкоцитарной эластазы анализируемой сыворотки умеренно повышена по сравнению с нормой и сопровождается повышением активности α 1-ПИ, в то же время уровень аАТ находится в нормальном диапазоне или незначительно выходит за его пределы, то предполагается, что сыворотка получена от ребенка, относящегося к группе с текущим деструктивным процессом легкой степени тяжести, с выраженным компенсаторным потенциалом.

3. Если активность лейкоцитарной эластазы анализируемой сыворотки существенно повышена по сравнению с нормой и сопровождается повышением активности α 1-ПИ, уровень АТ находится в нормальном диапазоне или выходит за пределы нижней границы контрольных значений, то предполагается, что сыворотка получена от ребенка, относящегося к группе с текущим деструктивным процессом в ткани мозга средней степени тяжести, с выраженным компенсаторным потенциалом.

4. Если активность лейкоцитарной эластазы анализируемой сыворотки существенно повышена по сравнению с нормой и сопровождается снижением активности

α 1-ПИ; уровень АТ находится в нормальном диапазоне или выходит за пределы нижней границы контрольных значений, то предполагается, что сыворотка получена от ребенка, относящегося к группе с текущим деструктивным процессом в ткани мозга средней степени тяжести, с истощенным компенсаторным потенциалом, что является неблагоприятным прогностическим фактором в плане дальнейшего утяжеления процесса.

5. Если активность лейкоцитарной эластазы анализируемой сыворотки существенно повышена, сопровождается сниженной активностью α 1-ПИ и уровнем АТ, выходящим за пределы верхней границы контрольных значений, то предполагается, что сыворотка получена от ребенка, относящегося к группе с текущим деструктивным процессом в ткани мозга тяжелой степени тяжести, с недостаточно выраженным компенсаторным потенциалом.

6. Если активность лейкоцитарной эластазы анализируемой сыворотки существенно повышена, сопровождается снижением активности α 1-ПИ и уровнем АТ, выходящим за пределы верхней границы контрольных значений, то предполагается, что сыворотка получена от ребенка, относящегося к группе с текущим деструктивным процессом в ткани мозга тяжелой степени тяжести, с истощенным компенсаторным потенциалом, что является неблагоприятным прогностическим фактором в плане относительной компенсации нарушений развития ребенка.

В целом использование технологии «Нейро-тест» позволяет объективизировать состояние нервной системы ребенка, выявить индуцированный перинатальным поражением нервной системы деструктивный процесс на ранних, часто доклинических этапах, что может способствовать своевременному назначению адекватных способов терапии и снижению процента тяжелых форм психоневрологических заболеваний у детей.

Использование технологии «Нейро-тест» позволяет определять степень тяжести деструктивного процесса в мозге ребенка, а также выраженность компенсаторного потенциала, что способствует оптимизации терапевтических мероприятий, в том числе лекарственной терапии.

Использование технологии «Нейро-тест» позволяет проводить мониторинг состояния нервной системы ребенка, объективно оценивать эффективность терапии.

При наличии тяжелого деструктивного процесса в ткани мозга использование технологии «Нейро-тест» позволяет оптимизировать сроки вакцинации больных детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акмаев И. Г. Взаимодействие нервных, эндокринных и иммунных механизмов мозга. // Журн. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1998. — № 3. — С. 54–56.
2. Аутеншлюс А. И., Шкунов А. Н., Иванова О. В. и др. Содержание некоторых цитокинов у детей с поражением центральной нервной системы // Журн. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2002. — № 3. — С. 52–54.
3. Бочанцев С. В., Соболюк Н. В., Веримеевич Л. И. Иммунологические особенности гипоксически-ишемической энцефалопатии у детей 1-го года жизни. Омский научный вестник. — 1998. — № 4. — С. 33–36.
4. Грудень М. А., Дегтярев Д. Н., Шумова Е. А. и др. Аутоантитела к нейротрофическим факторам и перинатальные нарушения деятельности мозга у детей // Вестн. РАМН. — 1998. — № 2. — С. 30–33.
5. Доценко В. Л., Нешкова Е. А., Яровая Г. А. Выявление лейкоцитарной эластазы из комплекса с плазменным ингибитором по ее энзиматической активности с синтетическим субстратом // Вопр. мед. химии. — 1994. — Т. 40, № 3. — С. 20–25.
6. Ключник Т. П. Аутоантитела к фактору роста нервов при нервно-психических заболеваниях и нарушениях развития нервной системы: дис.... докт. мед. наук. — М., 1997. — 186 с.
7. Ключник Т. П., Лидеман Р. Р. Аутоиммунные механизмы в генезе нарушений развития нервной системы // Вестн. РАМН. — 2001. — № 7. — С. 32–34.
8. Патент РФ № 2231074, 20.06.2004. Ключник Т. П., Щербакова И. В., Хачатрян Л. Г. Способ определения характера патофизиологических нарушений психомоторного развития детей первого года жизни.
9. Козловская Г. В., Баженова О. В. Микропсихиатрия и возможности коррекции психических расстройств в младенчестве // Журн. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1995. — Т. 95, № 5. — С. 48–51.
10. Краснолобова С. А. Аутоантитела к фактору роста нервов при нарушениях развития нервной системы (в эксперименте и клинике): Автореф. дис.... канд. биол. наук. — М., 2005. — 17 с.
11. Маянский А. Н., Маянский Д. Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. — Новосибирск: Наука, 1989. — 340 с.
12. Патент РФ на изобретение № 2218569, 08.04.2002. Морозов С. Г., Гнеденко Б. Б., Полещук В. В., Ключник Т. П., Иванова-Смоленская И. А., Усанова М. П., Беседина М. В., Грибова Т. Е., Зиньковский К. А. Способ выявления групп риска развития нервно-психических заболеваний.
13. Нартикова В. Ф., Пасхина Т. С. Унифицированный метод определения активности альфа1-антитрипсина и альфа2-макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека // Вопр. мед. хим. — 1979. — Т. 25, № 4. — С. 494–499.
14. Полетаев А. Б. Естественные аутоантитела и здоровье ребенка // Клинико-лабораторный консилиум. — 2004. — № 2. — С. 9–14.
15. Сергиенко Н. С., Маслова О. И., Горюнова А. В. и др. Динамика неврологического синдрома и уровня аутоантител к фактору роста нервов при психическом дизонтогенезе раннего детского возраста // Рос. психиатр. журн. — 2000. — № 4. — С. 9–14.
16. Хачатрян Л. Г. Ранние и отдаленные последствия проявления перинатальных поражений нервной системы у детей раннего возраста: Автореф. дис.... докт. мед. наук. — М., 2003. — 50 с.
17. Шерстнев В. В., Грудень М. А., Скворцова В. И. и др. Нейротрофические факторы и аутоантитела к ним как молекулярные предикторы нарушений функций мозга // Вестн. РАМН. — 2002. — № 6. — С. 48–52.
18. Щербакова И. В., Краснолобова С. А., Отман И. Н. и др. Факторы врожденного и приобретенного иммунитета у детей с задержками развития // Клинико-лабораторный консилиум. — 2004. — № 2. — С. 6–9.
19. Яровая Г. А., Доценко В. Л., Нешкова Е. А. Патогенетическая роль лейкоцитарной эластазы. Новый спектрофотометрический метод ее определения в плазме крови человека // Информ. бюлл. — М., 1995. — № 1. — С. 16–18.

Ключник Татьяна Павловна — зав. лабораторией молекулярной биохимии НЦЛЗ РАМН, д. м. н.

Москва, Каширское шоссе, 34

Тел.: 8 (499) 952 8801

E-mail: klushnik2004@mail.ru

Морозов Сергей Георгиевич — зам. директора по научной работе НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, д. м. н.

Москва, ул. Балтийская, 8

Тел.: 8 (499) 151 1756

E-mail: biopharm@list.ru

УДК 577.17: 616.89: 616.85

Стероидные и тиреоидные гормоны: возможности применения в прогнозировании течения невротических расстройств

Иванова С. А., Левчук Л. А., Гуткевич Е. В., Семке В. Я.

Научно-исследовательский институт психического здоровья СО РАМН, Томск



18

материалы конференции

Исследовали содержание стероидных и тиреоидных гормонов у лиц с невротическими расстройствами и психически здоровых лиц. Показано, что для лиц с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций характерен высокий уровень концентрации кортизола, снижение содержания дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС) и соотношения ДГЭАС/кортизол на фоне снижения концентрации трийодтиронина и свободного тироксина и повышения уровня тиреотропного гормона. Для лиц с диссоциативными (конверсионными) расстройствами характерна повышенная концентрация трийодтиронина, свободного тироксина и тиреотропного гормона при физиологических концентрациях кортизола, ДГЭАС и соотношения ДГЭАС/кортизол. На основе исследования гормональных показателей создана биолого-математическая модель развития невротических расстройств, позволяющая прогнозировать вероятность развития невротического психического расстройства с преобладанием диссоциативных (конверсионных) или депрессивных расстройств.

Ключевые слова: невротические расстройства; стероидные и тиреоидные гормоны; прогноз.

We studied concentrations of steroid and thyroid hormones in patients with neurotic disorders and mentally healthy persons. Increased level of cortisol and lowered content of dehydroepiandrosterone sulfate against the background of lowered content of triiodothyronin and free thyroxin and increased level of thyrotrophin is typical for patients with depressive symptoms. For persons with dissociative (conversion) disorders increased level of thyroid hormones (triiodothyronin, free thyroxin and thyrotrophin) and physiological concentrations of cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate is typical. Hormonal parameters allowed to creating the model of development of neurotic disorders, allowing to prognose probability of development of neurotic disorders with predominance dissociative (conversion) or depressive disorders.

Keywords: neurotic disorders; steroid and thyroid hormones; prognosis.

Невротические расстройства, относящиеся к числу универсальных проявлений состояний психической дезадаптации, представляют собой проблему медицинского и социального плана вследствие широкой распространенности, склонности к затяжному течению и нарушению социальной и трудовой адаптации [2; 10; 11]. Невротические расстройства сопровождаются нейрохимическим дисбалансом, изменениями активности симпатико-адреналовой, гипоталамо-**гипофизарно-надпочечниковой** и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем и ведут к дестабилизации психических функций организма [1; 4; 12]. Состояние психической дезадаптации оценивается как целостная система, активность которой обеспечивается взаимодействием компонентов системы. Определение зависимостей между признаками, корреляционно связанными между собой, дает возможность для прогнозирования значения одной (зависимой) переменной исходя из значения другой (независимой) переменной. В связи с этим одной из актуальных задач биологической психиатрии является прогнозирование вероятности развития невротических, связанных со стрессом расстройств,

в формировании которых важную роль играют биологические, в том числе гормональные факторы.

Целью исследования являлось изучение гормональных корреляций при невротических расстройствах с преобладанием диссоциативных (конверсионных) и депрессивных расстройств на основе определения концентраций стероидных и тиреоидных гормонов в сыворотке крови и создание соответствующих биолого-математических моделей развития различных видов невротических расстройств.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено комплексное клинко-гормональное обследование 173 пациентов с невротическими расстройствами, проходивших курс лечения в отделении пограничных состояний клиник НИИ психического здоровья СО РАМН (руководитель отделения — академик РАМН, профессор В. Я. Семке). Исследование проведено с учетом клинической квалификации психического состояния пациентов и в соответствии с соблюдением биоэтических норм и протокола

исследования, утвержденного этическим комитетом НИИ психического здоровья СО РАМН. У 104 пациентов (93 женщины и 11 мужчин, средний возраст $40,33 \pm 14,06$ года) были диагностированы диссоциативные (конверсионные) расстройства (F44 согласно МКБ-10). С диагнозом расстройства адаптации с преобладанием депрессивных реакций (F43.2, МКБ-10) наблюдались 69 пациентов (60 женщин и 9 мужчин, средний возраст $43,27 \pm 11,7$ года). В качестве контрольной группы были обследованы 59 соматически и психически здоровых лиц (37 женщин и 22 мужчины, средний возраст $33,9 \pm 12,22$ года), не имеющих хронических заболеваний, не состоящих на психиатрическом диспансерном учете и без признаков острых инфекционных заболеваний на момент обследования.

У пациентов с невротическими расстройствами и психически здоровых лиц кровь для биологических исследований брали из локтевой вены, утром, натощак, до начала лекарственной терапии. Концентрацию гормонов дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС), кортизола, трийодтиронина (Т3), свободного тироксина (Т4 св.) и тиреотропного гормона (ТТГ) определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа в соответствии с инструкцией по применению наборов реактивов для иммуноферментного определения гормонов в сыворотке крови человека (ЗАО «Алкор Био», Санкт-Петербург; ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). Конечные результаты выражали в единицах, рекомендованных фирмой-изготовителем для построения калибровочных графиков из стандартных навесок определяемых веществ (ДГЭАС — мкмоль/л, кортизол — нмоль/л, Т3 — нмоль/л, Т4 св. — пмоль/л, ТТГ — мМЕ/л).

Статистическую обработку результатов производили с помощью программ *Statistica* версия 6,0 для *Windows* и *SPSS* версия 15,0. Достоверность различий определяли с использованием непараметрического рангового критерия Краскела — Уоллиса, различия оценивали как достоверные при $p < 0,05$. С помощью критерия Колмогорова — Смирнова оценивали отличия распределения генеральной совокупности от нормального. Для математического моделирования применяли регрессионный и факторный анализы с использованием критерия Фишера и метода определения главных компонент, достоверность модели оценивали по графику распределения остатков (разницы между предсказанным значением и наблюдаемым).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение стероидных гормонов показало, что уровень концентрации кортизола у лиц с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций достоверно выше данных показателей в группе лиц с диссоциативными расстройствами и психически здоровых лиц ($642,87 \pm 29,05$; $489,75 \pm 19,3$ и $443,13 \pm 23,00$ нмоль/л соответственно, $p < 0,05$) (табл. 1).

Гиперсекреция кортизола, обеспечивая развитие резистентности организма, вызывает сдвиг метаболизма в сторону катаболических процессов, уменьшая уровень анаболических гормонов, в том числе ДГЭАС. Содержание ДГЭАС у пациентов с депрессивными расстройствами адаптации достоверно ниже по сравнению с соответствующим показателем у психически здоровых лиц и у пациентов с диссоциативными расстройствами ($3,9 \pm 0,26$; $6,35 \pm 0,62$ и $6,69$

Таблица 1

Содержание стероидных гормонов у пациентов с невротическими расстройствами и психически здоровых лиц

Показатель	Кортизол (нмоль/л)	ДГЭАС (мкмоль/л)	ДГЭАС/кортизол
Пациенты с диссоциативными (конверсионными) расстройствами (n = 104)	$489,75 \pm 19,3$	$6,69 \pm 0,50$	$14,99 \pm 1,12$
Пациенты с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций (n = 69)	$642,87 \pm 29,05^* \#$	$3,9 \pm 0,26^* \#$	$6,72 \pm 0,47^* \#$
Психически здоровые лица (n = 59)	$443,13 \pm 23,00$	$6,35 \pm 0,62$	$15,57 \pm 1,8$

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с психически здоровыми лицами;

— $p < 0,05$ по сравнению с пациентами с диссоциативными расстройствами.

$\pm 0,50$ мкмоль/л соответственно, $p < 0,05$). Это подтверждает показанное во многих исследованиях формирование депрессии на фоне низкого уровня циркулирующего ДГЭАС [3; 5]. Соотношение ДГЭАС к кортизолу, характеризующее анаболическо-катаболический баланс и устойчивость организма к различным нарушениям [14], снижено в группе лиц с расстройствами адаптации по сравнению со значениями в группе психически здоровых людей и другой группы пациентов ($6,72 \pm 0,47$; $15,57 \pm 1,8$ и $14,99 \pm 1,12$ соответственно, $p < 0,05$).

По данным В. Я. Семке [9], концентрация кортизола у лиц с острыми психоэмоциональными расстройствами достоверно выше, чем у пациентов с затяжными психоэмоциональными нарушениями и психически здоровых лиц. Основной функцией повышения кортизола в крови является адаптивный ответ организма на острый или хронический стресс [3]. Однако длительная гиперсекреция кортизола сдвигает метаболизм в сторону катаболических процессов [1], о чем свидетельствует низкий уровень анаболических гормонов. По мнению М. Hatzinger и О. М. Wolkowitz и соавт. [13; 16], низкий уровень анаболических гормонов может характеризовать стадию истощения генерализованного адаптационного синдрома.

Исследование тиреоидных гормонов выявило повышенный уровень содержания Т3 у лиц с диссоциативными расстройствами по сравнению с данным показателем у больных с депрессивным расстройством адаптации и у психически здоровых лиц ($1,71 \pm 0,12$; $1,26 \pm 0,02$ и $1,34 \pm 0,04$ нмоль/л соответственно) (табл. 2).

Концентрация свободного тироксина (Т4 св.) у больных с диссоциативными расстройствами достоверно выше показателей

психически здоровых лиц и пациентов с депрессивным расстройством адаптации ($23,68 \pm 1,07$; $17,64 \pm 1,43$ и $14,69 \pm 0,53$ пмоль/л соответственно, $p < 0,05$). Содержание ТТГ у лиц с диссоциативными расстройствами составляет $1,8 \pm 0,21$ мМЕ/л, у пациентов с расстройствами адаптации выявлен статистически значимо повышенный уровень ТТГ по сравнению со значениями этого показателя у психически здоровых лиц ($2,63 \pm 0,3$ и $1,2 \pm 0,15$ мМЕ/л, $p < 0,05$).

Известно, что нарастание тяжести психоэмоциональных расстройств приводит к появлению декомпенсации тиреоидного обмена, которая характеризуется снижением содержания Т3 и Т4 при повышенной концентрации ТТГ [6]. В исследовании В. Я. Семке [9] отмечено достоверное снижение концентрации Т4 у лиц с острыми и затяжными психоэмоциональными расстройствами по сравнению с группой здоровых лиц, при благоприятном течении психоэмоциональных расстройств отмечается повышение уровня Т4. По мнению J. V. Hennessey и I. M. D. Jackson [15], повышенный уровень глюкокортикоидов при психических расстройствах ингибирует гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную систему таким образом, что у данных лиц отсутствует ночной подъем уровня ТТГ, что влечет за собой общее снижение уровня тиреоидных гормонов. Подобные явления могут быть следствием центральной активации гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, которая приводит к возрастанию секреции ТТГ с последующим повышением уровня циркулирующего Т4 [6], подтверждением этого является выявленная положительная корреляция «Т4 св. — ТТГ» ($r = 0,51$; $p < 0,05$) у лиц с диссоциативными расстройствами.

Таблица 2

Содержание тиреоидных гормонов у пациентов с невротическими расстройствами и психически здоровых лиц

Показатель	Трийодтиронин (Т3) (нмоль/л)	Свободный тироксин (Т4 св.) (пмоль/л)	Тиреотропный гормон (ТТГ) (мМЕ/л)
Пациенты с диссоциативными (конверсионными) расстройствами ($n = 104$)	$1,71 \pm 0,12$	$23,68 \pm 1,07^{* \#}$	$1,8 \pm 0,21$
Пациенты с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций ($n = 69$)	$1,26 \pm 0,02$	$14,69 \pm 0,53$	$2,63 \pm 0,3^*$
Психически здоровые лица ($n = 59$)	$1,34 \pm 0,04$	$17,64 \pm 1,43$	$1,2 \pm 0,15$

Примечания: * — $p < 0,05$ по сравнению с психически здоровыми лицами;

— $p < 0,05$ по сравнению с пациентами с расстройствами адаптации.

На основании полученных результатов нами предложен способ прогнозирования течения невротических расстройств [7]. При значениях кортизола выше 500 нмоль/л на фоне снижения концентрации ДГЭАС относительно его уровня у здоровых людей, при соотношении ДГЭАС/кортизол ниже 0,3 и нормального уровня Т3 и свободного Т4 мы прогнозируем развитие расстройства адаптации с преобладанием депрессивных реакций, а при повышении концентрации свободного Т4 до 20 пмоль/л и выше при физиологических концентрациях кортизола, ДГЭАС и ДГЭАС/кортизол более вероятно развитие диссоциативного (конверсионного) расстройства.

Подтверждением возможности прогнозирования на основе гормональных показателей служат биолого-математические модели развития невротических расстройств. Метод факторного анализа позволил выявить комплексные гормональные факторы, независимо влияющие на проявление невротического расстройства. Фактор 1 сочетает в себе значения кортизола, ДГЭАС и ТТГ с факторными нагрузками 0,27, $-0,73$ и 0,767 соответственно. Этот фактор свидетельствует об активации гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы при повышенной концентрации глюкокортикоидов и соответственно сниженном уровне анаболических гормонов, которые приводят к возрастанию секреции ТТГ. У пациентов с расстройством адаптации с преобладанием депрессивных реакций факторный вес этого компонента равен 0,185, у лиц с диссоциативными расстройствами он составляет $-0,22$. Фактор 2 включает тиреоидные гормоны — Т3 и свободный Т4 с высокими факторными нагрузками этих гормонов (0,859 и 0,88 соответственно) и характеризуется как компенсаторный, так как повышение содержания тиреоидных гормонов отражает динамику формирования адаптивной реакции организма на стресс [8]. Значение фактора 2 у пациентов с расстройствами адаптации составляет $-0,07$, у пациентов с диссоциативными расстройствами он равен 0,085.

Острые психозомоциональные расстройства характеризуются декомпенсацией тиреоидного обмена, снижением содержания Т3 и Т4 при повышенной концентрации ТТГ [6; 9]. Повышенное содержание ТТГ в крови пациентов с реактивной депрессией является результатом вторичного усиления тиреотропной активности гипофиза в ответ на уменьшение концентрации тиреоидных гормонов по механизму обратной отрицательной связи. Таким образом, в развитии расстройств адаптации с преобладанием депрессивных реакций большее значение имеет фактор 1, а в формирование диссоциативных расстройств более значимый вклад вносит фактор 2.

Методом бинарной логистической регрессии определили, что в формирование и проявление расстройства адаптации с преобладанием депрессивных реакций и диссоциативного расстройства статистически значимый вклад вносят ТТГ и ДГЭАС с коэффициентами регрессии $b = 0,91$; $p = 0,0048$ и $b = -0,001$; $p = 0,06$ соответственно. Уравнение регрессии выглядит следующим образом: $z = 0,91\text{ТТГ} - 0,001\text{ДГЭАС} + 0,977$. Чем ближе значение z к нулю, тем больше вероятность развития у данного индивида диссоциативного (конверсионного) расстройства, а чем ближе полученное значение к 1, тем больше вероятность развития расстройства адаптации с преобладанием депрессивных реакций.

Таким образом, на основе исследования корреляций стероидных и тиреоидных гормонов при уже развившихся невротических расстройствах создана биолого-математическая модель, позволяющая прогнозировать вероятность развития пограничных психических расстройств с преобладанием либо диссоциативных (конверсионных), либо депрессивных расстройств.

Работа выполнена при поддержке грантами РГНФ № 06-06-00691а (Разноровневые системокомплексы психической дезадаптации как фенотипический вариант предрасположенности к стрессовым расстройствам) и РГНФ № 08-06-00284а (Разработка гипотезы аллостатической перегрузки при невротических, связанных со стрессом расстройствах).

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров Ю. И. Психофизиология: Учебник для вузов/Ю. И. Александров. — СПб.: Питер, 2007. — 464 с.
2. Александровский Ю. А. Пограничная психиатрия/Ю. А. Александровский. — М.: РЛС Москва, 2006. — 1280 с.
3. Бельтикова К. В., Кочетков Я. А. Особенности клинко-гормональных взаимодействий при депрессивных расстройствах // Современные проблемы психиатрической эндокринологии: Сборник научных трудов. — М., 2004. — С. 77–90.
4. Зозуля А. А., Кост Н. В., Балашов А. М. Нейроэндокринные пептиды в регуляции тревоги // Актуальные вопросы теоретической и клинической психонейроэндокринологии: Сборник научных трудов. — М.: Московский НИИ психиатрии, 2007. — С. 106–118.
5. Иванова С. А., Гуткевич Е. В., Семке В. Я. и др. Методологические подходы к оценке биологических факторов психической дезадаптации (на примере невротических расстройств): Методические рекомендации. — Томск, 2006. — 33 с.
6. Иванова С. А., Гуткевич Е. В., Семке В. Я., Вялова Н. М., Рядовая Л. А., Епанчинцева Е. М., Перчаткина О. Э. Способ прогнозирования течения невротических расстройств // Государственный реестр изобретений РФ. 20.05.2009. Патент РФ №2356059, 20 мая 2009.
7. Савченков М. Ф., Муратова Н. М., Селиверстова Т. Г. и др. Заболеваемость щитовидной железы среди детского и взрослого населения Иркутска // Йод и здоровье населения Сибири. — Новосибирск: Наука, 2002. — С. 76–84.
8. Селятицкая В. Г., Пальчикова Н. А., Герасимова И. Ш. и др. Динамическая оценка выраженности йодного дефицита и функциональное состояние щитовидной железы у детей и подростков в Новосибирске // Йод и здоровье населения Сибири. — Новосибирск: Наука, 2002. — С. 108–114.
9. Семке В. Я. Превентивная психиатрия. — Томск: Изд-во Том. ун-та, 1999. — 403 с.
10. Смулевич А. Б. Пограничная психическая патология в общей медицинской практике. — М.: Русский врач, 2000. — 160 с.
11. Туганов А. С. Общая психопатология. — М.: Мединформагентство, 2008. — 128 с.
12. Dinan T. G. Psychoneuroendocrinology of mood disorders // Current opinion in psychiatry. — 2001. — Vol. 14. — P. 51–55.
13. Hatzinger M. Neuropeptides and the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical (HPA) System: review of recent research strategies in depression // World J. Biol. Psychiatry. — 2000. — №1. — P. 105–111.
14. Hechter O., Grossman A., Chatterton R. T. Relationship of dehydroepiandrosterone and cortisol in disease // Med. Hypotheses. — 1997. — Vol. 49. — №1. — P. 85–91.
15. Hennessey J. V., Jackson I. M. D. The interface between thyroid hormones and psychiatry // Endocrinologist. — 1996. — Vol. 6. — P. 214–223.
16. Wolkowitz O. M., Epel E. S., Reus V. I. Stress hormone-related psychopathology: pathophysiological and treatment implications // World J. Biol. Psychiat. — 2001. — Vol. 2. — P. 115–143.

Иванова Светлана Александровна — руководитель лаборатории клеточных и молекулярно-биологических исследований д. м. н., профессор, НИИПЗ СО РАМН

E-mail: Svetlana@mail.tomsknet.ru

Левчук Людмила Александровна — научный сотрудник лаборатории клеточных и молекулярно-биологических исследований, к. б. н., НИИПЗ СО РАМН

E-mail: rla2003@list.ru

Гуткевич Елена Владимировна — ведущий научный сотрудник отделения эндогенных расстройств, д. м. н., НИИПЗ СО РАМН

E-mail: Redo@mail.tomsknet.ru

Семке Валентин Яковлевич — директор НИИПЗ СО РАМН, д. м. н., профессор, академик РАМН, заслуженный деятель науки РФ

E-mail: Redo@mail.tomsknet.ru

УДК 615.214.3.001.6

Механизмы избирательного действия Семакса при когнитивном дефиците у мышей

Ковалёв Г. И., Фирстова Ю. Ю., Салимов Р. М., Кондрахин Е. А.
НИИ фармакологии имени В. В. Закусова РАМН, Москва



23

Изучено влияние субхронического введения гептапептида Семакс на характер связывания [3H]-никотина и [3H]-МК801 с н-холино- и NMDA-рецепторами мембран коры мозга и гиппокампа соответственно у мышей, характеризующийся высокой (ВЭИП) и низкой (НЭИП) эффективностью исследовательского поведения в крестообразном лабиринте. В контрольных подгруппах (физраствор, в / б) животные с НЭИП характеризовались более высокой плотностью никотиновых рецепторов в коре мозга и более низкой концентрацией NMDA-рецепторов в гиппокампе. Пятикратное ежедневное введение Семакса в дозе 0,6 мг/кг приводило к сдвигам величин V_{max} лишь в группах с НЭИП: плотность никотиновых рецепторов снижалась, а плотность NMDA-рецепторов увеличивалась. Значимых изменений величин V_{max} в мозге мышей с ВЭИП при воздействии Семакса не происходило, кроме того, ни в одной из подгрупп не наблюдалось изменения степени сродства мест связывания (K_d) к лигандам. Таким образом, оптимизация эффективности исследовательского поведения в лабиринте под влиянием Семакса сопровождается соответствующими изменениями плотности никотиновых и NMDA-рецепторов в коре и гиппокампе мозга мышей. Следовательно, указанные рецепторные системы принимают непосредственное участие в осуществлении исследовательского поведения.

Ключевые слова: пептиды; ноотропный эффект; исследовательское поведение; нейротрофины; нейромедиаторы; ацетилхолин; никотиновые холинорецепторы; глутаминовая кислота; NMDA-рецепторы; мозг; гиппокамп; префронтальная кора; мыши.

The influence of heptapeptide Semax on binding of [3H]-MK-801 and [3H]-nicotine with NMDA- and nicotinic receptors in the brains of outbred mice differing by their efficacy in cross-maze exploration test. In placebo (saline, IP) group the animals with low exploratory activity (EL) characterized with lower density of NMDA-, and higher density of nicotinic receptors in hippocampal and cortical membranes, correspondingly, in comparison with animals with high exploratory behavior (EH). Sub-chronic administration of Semax (5 x 0.6 mg/kg/daily, IP) led to normalization of behavior in EL mice as well as to improvement of their receptor binding parameters (but not in EH group!): the content of nAChRs decreased and that of NMDARs increased. Thus, the Semax-induced optimization of exploratory behavior followed by corresponding restructuring of brain receptor systems implemented the cognitive behavior.

Keywords: peptides; nootropic effect; exploratory behavior; neurotrophines; neurotransmitters; acetylcholine; nicotinic cholinoreceptors; glutamic acid; NMDA-receptors; brain; hippocampus; prefrontal cortex; mice.

Семакс — синтетический пептид Н-Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro-OH, разработанный на основе фрагмента АКТГ (4–10) в Институте молекулярной генетики РАН, используется в клинике как ноотропное и нейропротекторное средство. В дозах 150–300 мкг/кг Семакс оказывает выраженное антиоксидантное, антигипоксическое, ангиопротекторное и нейротрофическое действие [1; 2; 3; 9]. В экспериментах на культуре ткани препарат показывает мощное трофотропное действие на нейроны холинергической группы как в полной среде, так и в неблагоприятных условиях, обусловленных депривацией глюкозы и кислорода. При добавлении Семакса в дозе 100 нмоль и 10 мкмоль выживаемость нейронов достоверно повышается примерно в несколько раз, что сопоставимо с аналогичным эффектом фактора роста нервов NGF [7; 8]. Избирательность воздействия гептапептида на уровень нейротрофина BDNF мозга аутбредных мышей

1CR с фенотипическим дефицитом исследовательского поведения в крестообразном лабиринте после его пятикратного введения в дозе 0,6 мг/кг/день была описана нами в условиях дефицита эффективности исследовательского поведения в крестообразном лабиринте в 2009 году [6]. В настоящей работе предпринята попытка охарактеризовать возможность участия рецепторного компонента как в обеспечении когнитивного дефицита, так и в механизме ноотропного действия Семакса, как это было ранее показано для пирacetama и acefena [4; 5].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены на 70 самцах мышей аутбредной линии 1CR (питомник РАМН «Столбовая») массой 30–35 г. Для оценки поведения животных использовали закрытый крестообразный лабиринт. Лабиринт

состоял из 4 пластмассовых закрытых пустых отсеков, соединенных с центральным отсеком с помощью входных отверстий. Мышь помещали в центральный сектор лабиринта и в полуавтоматическом режиме регистрировали последовательность и продолжительность ее переходов из одного рукава в другой. Последующий анализ данных позволял определить ряд показателей, отражающих эффективность исследовательского поведения, двигательную активность и уровень тревожности мышей в условиях незнакомой среды обитания, которая практически исключала компонент обучаемости (рис. 1). Показатели продолжительности первого и второго циклов патрулирования исчисляются количеством заходов животного в отсеки лабиринта, совершенных им для обследования обстановки до момента, когда животное побывает во всех четырех отсеках лабиринта хотя бы один раз. При этом чем больше число заходов требуется мыши, чтобы посетить все 4 боковых рукава, то есть совершить один цикл патрулирования, тем менее «систематично» и менее эффективно исследование лабиринта. Число циклов патрулирования, совершенных за время эксперимента, еще один показатель эффективности исследовательского поведения. Чем больше циклов патрулирования, тем более «систематично» и более эффективно исследование лабиринта животным. Все эти показатели могут быть использованы для оценки ноотропного действия вещества [11].

По результатам первого тестирования в лабиринте животных разделяли на две субпопуляции: с высокой эффективностью исследовательского поведения (ВЭИП)

и низкой (НЭИП) [4]. Спустя неделю этим животным в течение 5 суток вводили Семакс в ежедневной внутрибрюшинной дозе 0,6 мг/кг (опытная подгруппа) или физиологический раствор (плацебо), после чего вновь тестировали в лабиринте. Через 24 часа после последней инъекции мышей декапитировали, на холоде выделяли кору мозга и гиппокампы, которые немедленно замораживали в жидком азоте и сохраняли образцы для дальнейшего проведения радиолигандного анализа *ex vivo* с применением [3H]-никотина (н-холинергические рецепторы) и [3H]-МК801 (глутаматные NMDA-рецепторы) соответственно [4].

Результаты поведенческих экспериментов обрабатывали с помощью пакета программ *Statistica* версия 6,0 и использовали одноуровневый анализ дисперсий (ANOVA) со встроенным критерием Фишера для парного сравнения средних величин. Показатели количества мест связывания лиганда (B_{max} , фмоль/мг белка) и константу диссоциации лиганд-рецепторных комплексов (Kd , нМ) рассчитывали с помощью программы *Graphpad Prizm 4 Demo*, статистическую обработку проводили по программе *Statsoft 6,0*.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты повторного тестирования мышей приведены в табл. 1. Под влиянием 5-кратного введения плацебо поведение мышей с ВЭИП отличалось от поведения особей с НЭИП по двум из трех показателей, характеризующих исследовательскую активность:

Таблица 1

Влияние субхронического введения Семакса на параметры поведения мышей линии 1 CR с различной эффективностью исследовательского поведения в крестообразном лабиринте ($m \pm SEM$)

ЭИП	Группы	Ноотропная активность			Двигательная активность		Тревожность	
		длина 1-го цикла патрулирования (число заходов)	длина 2-го цикла патрулирования (число заходов)	количество циклов патрулирования (полных обходов)	время пребывания в центральном отсеке (с)	время пребывания в боковых отсеках (с)	время латентного периода 1-го захода (с)	продолжительность 1-го захода в боковой отсек (с)
НЭИП	Контроль	8,69 ± 0,59	4,55 ± 0,24	1,39 ± 0,11	50,92 ± 10,17	139,72 ± 21,19	9,41 ± 3,00	18,62 ± 6,56
	Семакс	5,55 ± 0,95*	5,25 ± 0,41	2,05 ± 0,16*	63,51 ± 10,82	99,25 ± 18,91	4,81 ± 1,43	12,68 ± 3,33
ВЭИП	Контроль	6,06 ± 0,35 [#]	5,24 ± 0,19	1,89 ± 0,04 [#]	56,71 ± 14,44	115,04 ± 8,30	6,09 ± 0,89	10,45 ± 1,30
	Семакс	6,38 ± 0,41	4,40 ± 0,16*	1,80 ± 0,10	36,02 ± 3,23	84,18 ± 10,12	4,70 ± 0,70	14,49 ± 3,64

Примечания: [#] — $p < 0,0005$ — статистически значимые отличия между субпопуляциями;

* — $p < 0,05$ — статистически значимые отличия от контроля.

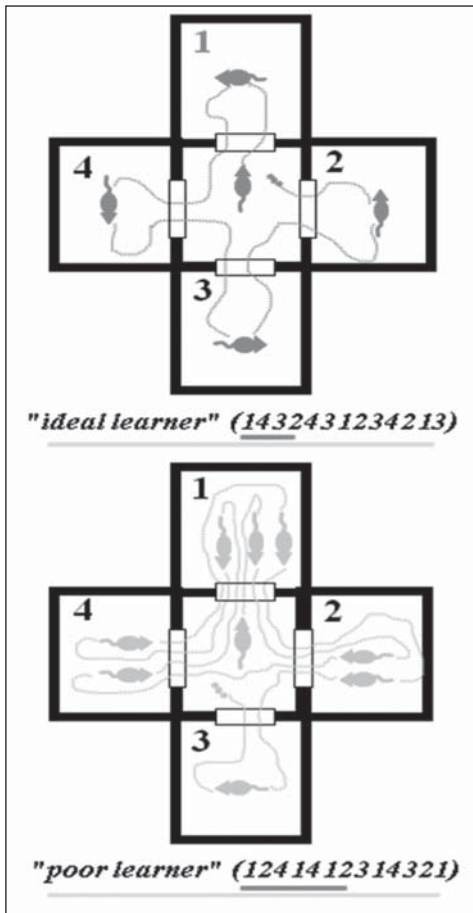


Рис. 1. Закрытый крестообразный лабиринт: сверху — пример «идеального» исследовательского поведения: мышь совершает полный цикл обследования всех 4 тупиков за 4 захода (последовательность посещений — 1, 4, 3, 2); внизу — пример «неидеального» исследовательского поведения: мышь совершает полный цикл обследования всех 4 тупиков за 8 заходов (последовательность посещений — 1, 2, 4, 1, 4, 1, 2, 3)

первые осуществляли первый цикл полного обследования 4 тупиков за $6,06 \pm 0,35$ захода, успев сделать в среднем $1,89 \pm 0,4$ полного обхода за сессию (13 посещений), тогда как у мышей с НЭИП эти параметры были соответственно на 30% ($8,69 \pm 0,59$) и на 36% ($1,39 \pm 0,11$) хуже ($p < 0,005$).

В то же время по уровням двигательной активности и тревожности существенных различий между ними не отмечено. После субхронического введения Семакс приводит к выраженной оптимизации эффективности обследования лабиринта в подгруппе с НЭИП с исходно худшими показателями («когнитивным дефицитом»): на 36% по длине первого цикла ($5,55 \pm 0,95$ против $8,69 \pm 0,59$ при $p < 0,05$) и на 47%

($2,05 \pm 0,16$ против $1,39 \pm 0,11$; $p < 0,05$). И в этом случае существенных изменений в тревожности и двигательной активности, способных оказать определенное влияние на обследование лабиринта, не наблюдалось. Таким образом, способность Семакса корректировать эффективность исследовательского поведения проявляется лишь на животных с исходно сниженными способностями, как это было ранее отмечено в экспериментах с другими ноотропами — пирацетамом и ацефеном [4].

Последнее позволило провести испытание пептида на его возможность прямого воздействия на глутаматные и ацетилхолиновые рецепторы в экспериментах по радиолигандному связыванию в условиях *in vitro*. Известно, что глутамат- и холинергическая системы мозга при ряде нейродегенеративных заболеваний несут ответственность за проявления нарушений памяти и обучаемости, а фармакологическое воздействие на эти системы часто приводит к замедлению прогрессирования негативной симптоматики [10; 12]. Результаты этих экспериментов представлены на рис. 2, из которого следует, что гептапептид не конкурирует ни с местами связывания [3Н]-МК801 на мембранах гиппокампа, ни с местами связывания [3Н]-никотина на мембранах коры мозга мышей. Следовательно, эти типы рецепторов не являются первичными мишенями для действия Семакса.

В то же время ряд изменений в характеристиках лиганд-рецепторных взаимодействий наблюдается после субхронического введения препарата. Так, на рис. 3 а представлены результаты анализа влияния Семакса на характеристики рецепторного связывания радиолиганда с NMDA-подтипом глутаматных рецепторов. Изменений в величинах K_d для всех четырех подгрупп животных не отмечалось, что означает отсутствие различий в сродстве рецепторов к лиганду как между особями с ВЭИП и НЭИП с плацебо, так и под влиянием 5-кратного введения Семакса. В то же время обнаружены существенные сдвиги в величинах B_{max} : количество специфических мест связывания [3Н]-МК801 у особей с НЭИП было ниже, чем у особей с ВЭИП, на 30% ($B_{max} = 2710 \pm 162$ фмоль/мг белка против 3835 ± 332 фмоль/мг белка у мышей с ВЭИП; $p < 0,05$). Введение препарата не влияло на плотность рецепторов в гиппокампах субпопуляции ВЭИП, тогда как у мышей с НЭИП этот параметр возрастал почти вдвое — до 5120 ± 48 фмоль/мг (+89% относительно плацебо; $p < 0,05$).

Таблица 2

Влияние субхронического введения Семакса на характеристики рецепторного связывания лигандов в гиппокампе и коре мозга мышей с различной эффективностью исследовательского поведения ($m \pm SEM$)

ЭИП	Группы	NMDA-рецепторы		nACh-рецепторы	
		B_{max} (фмоль/мг)	Kd (нМ)	B_{max} (фмоль/мг)	Kd (нМ)
НЭИП	Контроль	2710 ± 162	9,4 ± 1,3	201 ± 25 506 ± 39	64 ± 8 57 ± 7
	Семакс	5120 ± 48*	9,8 ± 2,5	139 ± 20 385 ± 29*	54 ± 7 55 ± 6
ВЭИП	Контроль	3835 ± 332#	8,3 ± 1.8	140 ± 22 405 ± 34#	54 ± 7 50 ± 6
	Семакс	3295 ± 375	9,3 ± 2,2	136 ± 19 400 ± 32	53 ± 7 50 ± 6

Примечания: # — $p < 0,05$ — статистически значимые отличия между субпопуляциями;
* — $p < 0,05$ — статистически значимые отличия от контроля.

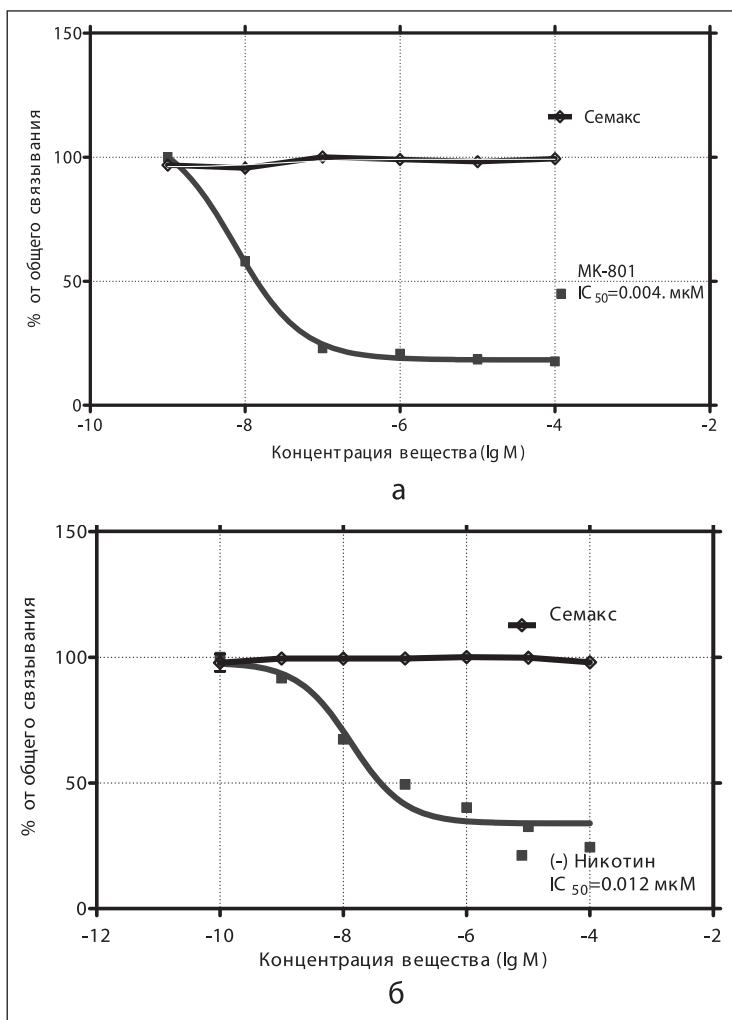


Рис. 2. Влияние Семакса на специфическое связывание селективных лигандов с NMDA-рецепторами гиппокампа (а) и nACh-рецепторами коры мозга (б) мышей *in vitro*: а — влияние на связывание с NMDA-рецептором гиппокампа; толстая линия — в присутствии различных концентраций МК-801; тонкая линия — в присутствии различных концентраций Семакса; б — влияние на связывание с никотиновым рецептором коры мозга; толстая линия — в присутствии различных концентраций (-) никотина; тонкая линия — в присутствии различных концентраций Семакса. IC50 — величина концентрации 50%-ного ингибирования связывания меченого лиганда

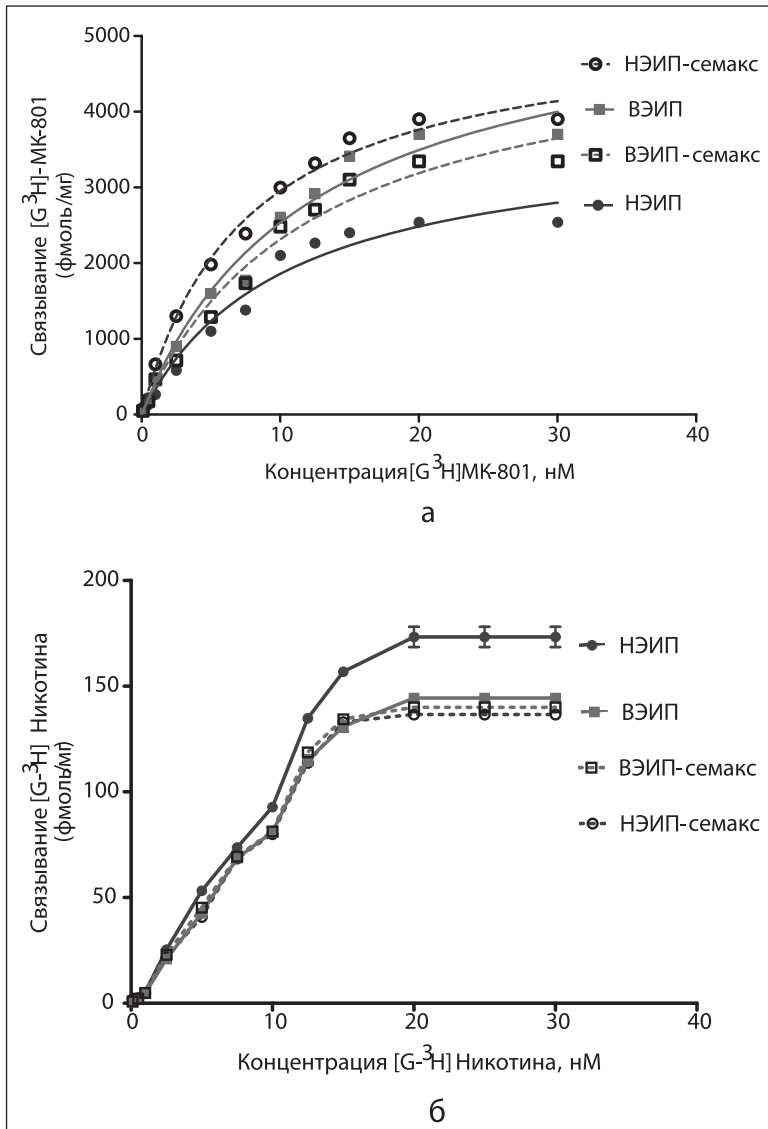


Рис. 3. Влияние субхронического введения Семакса (0,6 мг/кг/день) на характеристики радиолигандного связывания с NMDA-рецепторами гиппокампа (а) и nACh-рецепторами коры мозга (б) мышей с различной ЭИП. Сплошные линии — эффекты плацебо; пунктир — эффекты Семакса

Более сложный нормализующий эффект Семакса на плотность никотиновых рецепторов показан на мембранах коры мозга (рис. 3 б): в этом случае анализ выявил наличие двух центров связывания лиганда — высокоаффинного и низкоаффинного. Причем статистическая значимость различий была показана лишь для второго из них: у мышей с НЭИП количество таких мест связывания оказалось на 25% больше ($B_{max} = 506 \pm 39$ фмоль/мг белка против 405 ± 34 фмоль/мг белка у мышей с ВЭИП). Влияние препарата сказывалось лишь на рецепторах мышей с исходным когнитивным дефицитом (НЭИП), у которых величина B_{max} снижалась до 385 ± 29 фмоль/мг.

Табл. 2 суммирует и сопоставляет параметры рецепторного связывания для обоих типов изученных рецепторов:

Таким образом, результаты свидетельствуют о том, что фенотипическая гетерогенность популяции мышей линии 1CR характеризуется не только различной эффективностью исследовательского поведения животных, но и количеством NMDA и nACh-рецепторов в структурах мозга, непосредственно вовлеченных в процессы памяти и обучения. Существенно, что ноотропный эффект Семакса проявляется только на животных с когнитивным дефицитом (НЭИП), что является свидетельством модулирующего характера действия нейропептида.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашмарин И. П., Незавибатько В. Н., Мясоедов Н. Ф. и др. // Журн. ВНД. — 1997. — Т. 47, № 3. — С. 420–430.
2. Волков А. В., Заржецкий Ю. В., Постнов А. Ю. и др. // Терминальные состояния и постреанимационная патология организма: патофизиология, клиника, профилактика и лечение. — М.: Ин-т общей реаниматологии РАМН, 1992. — С. 69–76.
3. Каплет А. Я., Кошелев В. Б., Незавибатько В. Н. и др. // Физиология человека. — 1992. — Т. 18, № 5. — С. 104–107.
4. Ковалёв Г. И., Фирстова Ю. Ю., Салимов Р. М. // Эксперим. и клин. фармакол. — 2008. — Т. 71, № 1. — С. 12–17.
5. Салимов Р. М., Ковалёв Г. И. // Эксперим. и клин. фармакол. — 2008. — Т. 71, № 3. — С. 3–5.
6. Фирстова Ю. Ю., Долотов О. В., Кондрахин Е. А. и др. // Эксперим. и клин. фармакол. — 2009. — Т. 72, № 6. — С. 3–7.
7. Dolotov O. V., Karpenko E. A., Inozemtseva L. S. et al. // Brain Res. — 2006. — Vol. 1117, № 1. — P. 54–60.
8. Grivennikov I. A., Dolotov O. V., Zolotarev Y. A. et al. // Restor. Neurol. Neurosci. — 2008. — Vol. 26, № 1. — P. 35–43.
9. Kaplan A. Ya., Kochetova A. G., Nezavibatko V. N. et al. // Neurosci. Res. Commun. — 1996. — Vol. 19, № 2. — P. 115–123.
10. Moriguchi S., Marszalec W., Zhao X. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2003. — Vol. 307, № 1. — P. 160–167.
11. Salimov R., Salimova N., Shvets L. et al. // Pharmacol Biochem Behav. — 1995. — Vol. 52, № 3. — P. 637–640.
12. Zhou L., Gu Z., Costa A. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1997. — Vol. 280, № 1. — P. 422–427.

Ковалёв Георгий Иванович

зав. лабораторией радиоизотопных методов исследований, д. м. н.,

профессор, НИИ фармакологии имени В. В. Закусова РАМН, Москва

E-mail: kovalev_g@m9com.ru

Фирстова Юлия Юрьевна, старший научный сотрудник, к. б. н.

E-mail: firstovaj@mail.ru

Салимов Рамиз Меджидович, ведущий научный сотрудник, д. б. н.

E-mail: rmsalimov@gmail.com

Кондрахин Евгений Анатольевич, аспирант

E-mail: kelseness@mail.ru

Возможная роль казоморфинов в патогенезе аутизма

Соколов О. Ю., Кост Н. В., Андреева О. О., Корнеева Е. В., Мешавкин В. К., Тараканова Ю. Н., Дадаян А. К., Золотарев Ю. А., Грачев С. А., Михеева И. Г., Зозуля А. А. ▶▶

29

Казоморфины (КМ) — экзогенные опиоидные пептиды, продукты гидролиза казеина молока. Предполагается, что повышенное содержание КМ в организме является патогенетическим звеном в развитии аутизма. С целью подтверждения этой гипотезы изучали содержание бычьего КМ-7 в моче детей с аутизмом, а для определения возможного, помимо опиоидного, механизма патогенетического действия КМ исследовали их способность взаимодействовать с серотониновой системой. Обследовано 20 детей (5 детей с детским аутизмом, 5 — с синдромом Аспергера, 10 здоровых, 4–8 лет). Особенности диуреза детей оценивали по уровню микроальбуминурии, которая у больных была выше, чем у здоровых, $p < 0,05$. Концентрация бычьего КМ-7 в моче больных была выше, чем у здоровых, $p < 0,05$. Более высокие концентрации КМ-7 обнаружены при детском аутизме, чем при синдроме Аспергера, $p < 0,05$. Концентрация КМ-7 не коррелировала с уровнем микропротеинурии ни в группе больных, ни в группе здоровых. Установлена способность КМ взаимодействовать с 5-НТ₂-серотониновыми рецепторами, блокировать 5НТ-индуцированную агрегацию тромбоцитов человека, снижать фармакологически индуцированную гиперактивность серотониновой системы у мышей. Таким образом, показано, что КМ являются антагонистами 5-НТ₂-рецепторов, а их повышенное содержание может патогенетически влиять на опиоидную и серотониновую системы и, возможно, приводить к развитию расстройств аутистического спектра. Определение содержания КМ в моче может быть использовано в диагностических целях для назначения диеты и /или ферментных препаратов.

Ключевые слова: аутизм; казоморфины; серотониновая система.

Casomorphins (CM) are exogeneous opioid peptides from cow milk casein. It is assumed that excessive concentration of CM might play a pathogenic role in autism development. The content of CM in urine of autistic children was studied to confirm «opioid excess» theory of autism. 20 patients (5 with early child autism; 5 with Asperger syndrome; 10 healthy, age 4–8 years old) were examined. Diuresis features was evaluated by microalbuminuria, which was higher in the patients in compare to healthy children, $p < 0.05$. The concentration of bovine CM-7 was also higher in the patients $p < 0.05$. The highest bovine CM concentrations were detected in the patients with early child autism then in Asperger ones, $p < 0.05$. CM-7 concentrations did not correlate with microalbuminuria level both in healthy and in autistic groups. Previously the bovine CM-7 was shown to interact both opioid and 5-НТ₂-serotonin receptors. One could propose that high level of bovine CM have some negative action on development and function of opioid and serotonergic systems in child, and that might possibly lead to autistic disturbances. ELISE of CM-7 in urine may serve both as a diagnostic criterium, and for medical disposal of diet and/or enzymes therapy.

Keywords: autism; casomorphins; serotonergic system.

Аутизм в детском возрасте представлен кругом расстройств, характеризующихся нарушением психического развития, аутистической формой контактов с окружающими, расстройствами речи, моторики, стереотипностью деятельности и поведения, приводящими к социальной дезадаптации [5]. Данные о распространенности аутистических расстройств противоречивы: от 4,5 на 10000 [17] до 50–90 на 10000 [31], что может указывать на различия в диагностических подходах. Клиническая и патогенетическая неоднородность детского аутизма позволяет говорить о расстройствах аутистического спектра [12]. В МКБ-10 аутистические расстройства описываются в следующих рубриках: детский аутизм (F84.0), синдром Аспергера (F84.5, аутистическая психопатия, высокофункциональный аутизм), синдром Ретта (F84.2),

атипичный аутизм (F84.1) и пр. В отличие от синдромального подхода МКБ-10 в НЦПЗ РАМН разработана «Классификация аутистических расстройств в детстве», основанная на этиологическом разделении. Согласно этой классификации, выделяются: детский аутизм эндогенного генеза (синдром Каннера, синдром Аспергера, детский процессуальный аутизм); детский аутизм экзогенного генеза (аутистические расстройства при органическом поражении ЦНС, аутистические психогенные расстройства); аутистические расстройства при генетически обусловленной патологии (синдром Ретта, синдром Мартина — Белл и др.); аутистические расстройства неустановленного генеза.

К настоящему времени выдвинуто множество гипотез возникновения аутизма. В общих чертах их можно разбить на две

основные теории. Первая, генетическая, утверждает, что аутизм — врожденная дисфункция мозга, поскольку более чем в половине случаев прослеживается наследственный характер заболевания. Действительно, обнаружено множество генов-кандидатов, однако эффект каждого из них по отдельности очень мал [6]. Как известно, аутизмом страдают также дети из семей с неотягощенной наследственностью. Для объяснения подобных случаев разработана вторая теория, теория внешних факторов, представляющая аутизм как приобретенное заболевание, следствие патологии беременности, родовых травм, инфекций, отравления тяжелыми металлами, вакцинаций и пр. Однако далеко не всегда при подобных поражениях развивается именно аутизм. Поэтому все больше исследователей сходятся во мнении, что «аутизм является результатом влияния множества факторов, действующих на стадии развития» [20]. Иными словами, аутизм — драматическое совпадение генетической предрасположенности и влияния повреждающих внешних факторов.

Одной из своеобразных синтетических теорий, учитывающих и генетическую предрасположенность, и роль экзогенных факторов, является опиоидная теория аутизма. На возможную вовлеченность эндогенной опиоидной системы в патогенез аутистических расстройств в 1979 году обратил внимание Panksepp [22]. Он впервые отметил сходство симптомов аутизма и эффектов длительного использования морфина у людей: низкую болевую чувствительность, задержку в развитии, снижение социальных контактов — и предположил, что у детей с аутизмом может быть повышено содержание бета-эндорфина в организме. В серии последующих экспериментов было показано, что содержание эндогенных опиоидов в плазме крови [16], клетках крови [8] и в ликворе [11; 21] при аутизме действительно повышено, причем не только у детей, но и у более чем половины матерей [33]. О возможном опиоидном механизме патогенеза аутизма свидетельствует тот факт, что блокатор опиоидных рецепторов налтрексон улучшает в ряде случаев клиническую картину аутизма [15]. Предполагается, что наблюдаемый при аутизме высокий уровень эндогенных опиоидов может быть связан с генетически детерминированной редукцией активности ряда ключевых пептидаз [23; 28].

С открытием опиоидных пептидов пищевого происхождения — казоморфинов

(КМ), продуктов гидролиза казеина молока, глиадо- и глютенорморфинов, продуктов гидролиза белков злаковых культуры возникла новая разновидность опиоидной теории — «экзорфиновая теория аутизма». Согласно опиоидной гипотезе участие КМ в развитии аутизма сводится к следующей цепи событий (рис. 1): нарушение функционирования желудочно-кишечного тракта из-за дефектов развития, наследственной предрасположенности и /или инфекционных заболеваний приводит к снижению активности ферментов деградации белков и пептидов, повышению проницаемости кишечного барьера и, как следствие, к гиперпептидемии и появлению в крови ребенка казоморфинов, а также глиадо- и глютенорморфинов. Способствовать накоплению биологически активных пептидов может также низкая активность пептидаз, непосредственно циркулирующих в крови. В конечном счете экзорфины проникают в мозг, где оказывают действие на опиоидную и связанные с ней другие нейрохимические системы, приводя к развитию симптоматики заболеваний аутистического спектра. Отягощающим фактором здесь служат различные травмы мозга, инфекционные поражения, приводящие к высокой проницаемости гематоэнцефалического барьера [28].

Итак, предполагается, что повышенное содержание КМ в организме может являться патогенетическим звеном в развитии аутизма. Каково же возможное участие казоморфинов в патогенезе аутизма? Ранее нами было впервые продемонстрировано наличие КМ-7 быка и человека в крови детей первого года жизни, находящихся на разных видах вскармливания, и показана взаимосвязь содержания КМ-7 с уровнем психомоторного развития (ПМР) детей [3]. Причем у детей с задержкой ПМР выявлена повышенная концентрация КМ-7 в крови по сравнению с нормально развивавшимися детьми, получавшими искусственные смеси на основе коровьего молока. То есть избыток бычьего КМ-7 связан с нарушением ПМР детей первого года жизни [2; 14].

С целью подтверждения данной гипотезы мы провели пилотное исследование содержания бычьего КМ-7 (Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile) в моче детей с аутизмом. Для этого нами был разработан высокочувствительный метод иммуоферментного анализа (ИФА) бычьего КМ-7 в моче. Методом обратноточной и гелефильтрационной высокоэффективной жидкостной хроматографии было продемонстрировано

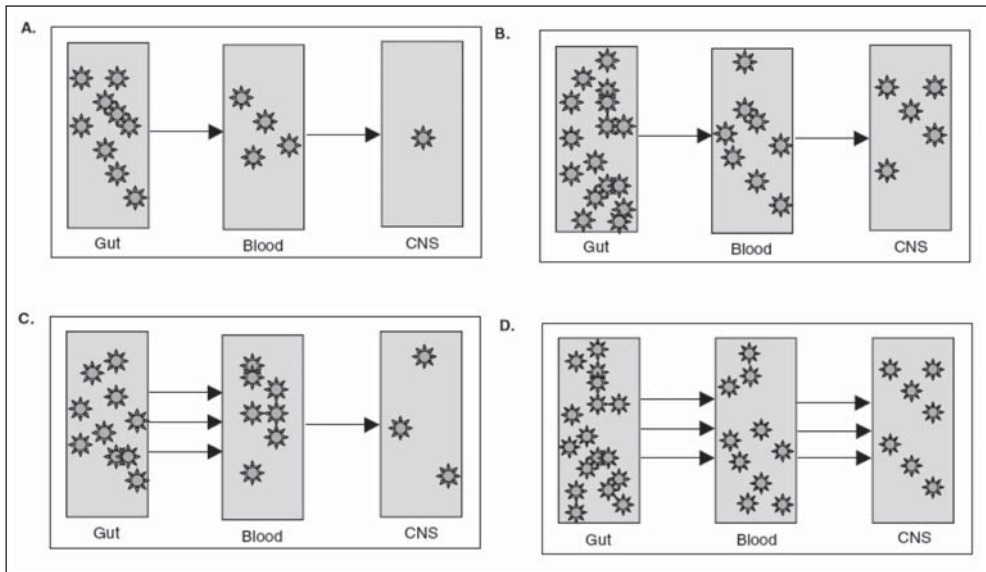


Рис. 1. Теория «избытка экзогенных опиоидных пептидов» при аутизме (по Shattock, Whiteley, 2002):

А — норма; физиологические концентрации пептидов в крови и ЦНС;

В — низкая пептидазная активность в ЖКТ (наследственные или приобретенные ферментопатии); избыток пептидов в ЦНС;

С — высокая проницаемость слизистой ЖКТ (синдром «дырявой кишки» при воспалениях различного генеза, целиакии и пр.); избыток пептидов в ЦНС;

Д — высокая проницаемость слизистой ЖКТ и ГЭБ; избыток пептидов в ЦНС

соответствие детектируемого в ИФА иммунореактивного материала бычьему КМ-7 [14]. Минимальное детектируемое количество составило 10 пг, что почти на порядок выше чувствительности известных масс-спектрометрических методов [10].

Обследовано 20 детей (5 детей с детским аутизмом, 5 — с синдромом Аспергера; 10 здоровых, возраст 4–8 лет). Набор клинического материала осуществлялся на базе Центра психолого-педагогической реабилитации и коррекции «Тверской» Москвы. Состояние 5 детей соответствовало критериям детского аутизма, F84.0 по МКБ-10 и характеризовалось кататонорегрессивной симптоматикой, развившейся в 2 случаях на фоне диссоциированного дизонтогенеза, в 3 случаях — на фоне нормального онтогенеза. Состояние 5 детей соответствовало критериям синдрома Аспергера, F84.5 по МКБ-10, в 2 случаях присутствовала аффективная симптоматика. Интеллект был нормален в 3 случаях, в 2 случаях негрубо снижен.

Особенности диуреза детей оценивали по микроальбуминурии, определяемой пирогалоловым методом. Уровень микроальбуминурии у больных детским аутизмом был выше (рис. 2), чем у больных с синдромом Аспергера и здоровых, $p < 0,05$, что хорошо согласуется с данными литературы о повышенной микроальбуминурии в рамках

дисметаболического синдрома, характерного для детского аутизма [18], но не для синдрома Аспергера [30].

Концентрация бычьего КМ-7 в моче больных составила 91 ± 10 пг/мл и была достоверно выше, чем у здоровых детей (58 ± 7 пг/мл). В группе больных более высокий уровень КМ-7 отмечался у детей с детским аутизмом, чем у детей с синдромом Аспергера: 104 ± 10 и 75 ± 18 пг/мл соответственно, $p < 0,05$ (рис. 2). Концентрации КМ-7 не коррелировали с уровнем микроальбуминурии ни в группе больных, ни в группе здоровых, то есть повышение содержания казоморфина в моче не связано с нарушением фильтрующей функции почек.

Абсолютно неожиданным явилось наличие в моче здоровых детей бычьего КМ-7. По-видимому, в норме сквозь слизистую ЖКТ могут проходить не только ди- и трипептиды, но и несколько более крупные пептидные молекулы. Можно предположить, что широкоизвестный успокаивающий эффект теплого молока, выпитого ребенком перед сном, связан с действием именно казоморфинов.

Итак, на первом этапе был установлен избыток казоморфинов в моче детей с аутистическими расстройствами. Несомненно, начатые исследования требуют продолжения, однако уже сейчас, несмотря на малую численность обследованных больных ($n = 0$,

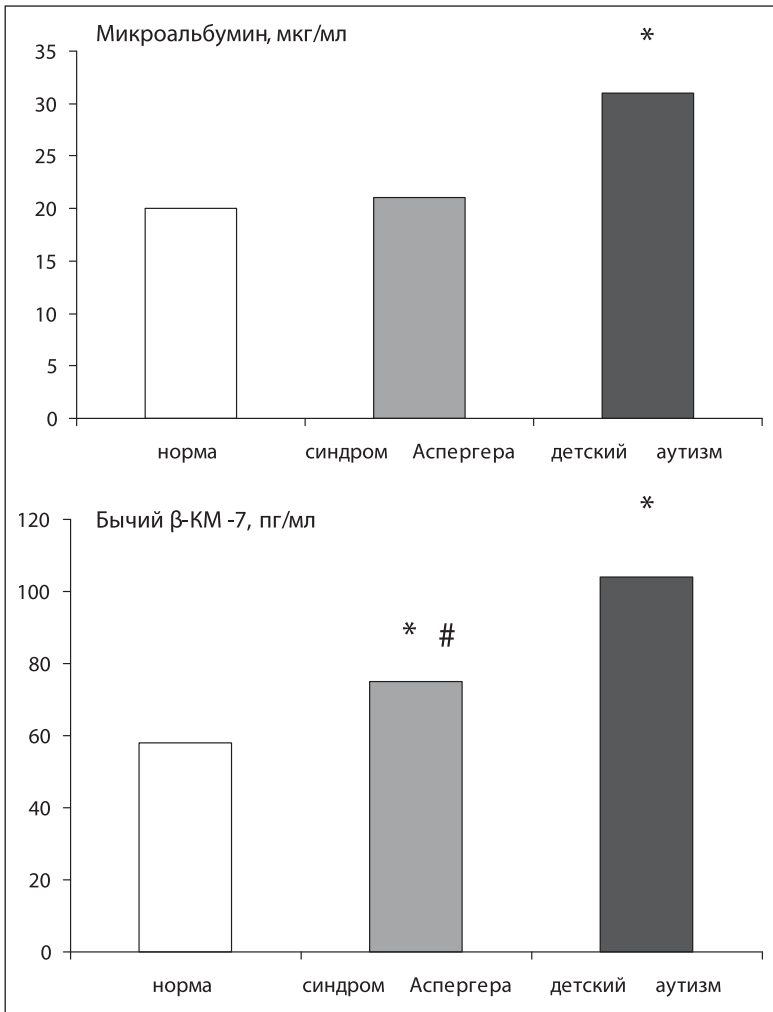


Рисунок 2. Уровень микроальбуминурии и концентрация бычьего β-КМ-7 в моче детей в норме и при аутизме.

* - отличие от нормы, $p < 0.05$, # - отличие от детского аутизма, $p < 0.05$

полученные данные указывают на наличие прямой корреляции между концентрацией казоморфинов и тяжестью заболевания, оцениваемой в баллах по Childhood Autism Rating Scale (коэффициент ранговых корреляций Спирмена составил 0,85, $p < 0,01$). Полученные результаты хорошо согласуются с данными ВЭЖХ о высоком уровне пептидурии при аутистических расстройствах у детей, причем уровень пептидурии отражает тяжесть заболевания: чем ярче клинические проявления заболевания, тем выше концентрация пептидов, и КМ в том числе [24; 28]. Складывается впечатление, что высокий уровень бычьего КМ-7 обусловлен недостаточно слаженной системой протеолиза и выведения изучаемого пептида. На это указывает и ранее установленный факт, что у грудных детей с задержкой ПМР в отличие от нормально развивающихся младенцев высокий

уровень КМ быка в крови наблюдался даже после шестичасового ночного перерыва в кормлении [2].

Известно, что основным ферментом деградации КМ является дипептидилпептидаза 4 (ДПП4, ЕС3.4.14.5), которая способна расщеплять пролинсодержащие связи в молекуле казоморфина. ДПП4 широко распространена в организме человека, она функционирует в ЖКТ, почках, иммунокомпетентных клетках (CD26). В экспериментах на животных показано, что дефект гена ДПП4 приводит к резкому повышению содержания пролинсодержащих пептидов в крови и моче нокаутных мышей и крыс [9; 32]. Поскольку у обследованных детей не было жалоб со стороны работы ЖКТ, то можно предположить, что один из механизмов накопления КМ у пациентов может быть связан с дефектом ДПП4. Нарушение активности этой пептидазы может носить

как наследственный характер, так и приобретенный. Показано, что ДПП4 — сериновая пептидаза, весьма чувствительна к действию неблагоприятных факторов внешней среды: отравление солями тяжелых металлов негативно сказывается на ее активности. Учитывая этот факт, ряд авторов высказывает предположение о провоцировании аутистических расстройств многодозовыми вакцинами, содержащими в качестве консерванта соли ртути [13; 35].

На втором этапе исследования мы попытались исследовать возможные механизмы патогенетического действия КМ при аутизме. Широко известна способность этих пептидов взаимодействовать с опиоидными рецепторами, однако далеко не все их биологические эффекты можно объяснить воздействием только на эндогенную опиоидную систему [26; 27]. Поскольку многие авторы логично предполагают участие серотониновой системы в патогенезе аутизма, мы исследовали способность КМ-7 влиять на эту систему.

Радиорецепторным методом было показано, что КМ-7 вытесняет ³H-спиперон из 5-НТ₂-рецепторов фронтальной коры мозга крыс — EC₅₀ 8 ± 1 мкМ [29]. Далее было установлено, что человеческий и бычий КМ-7 дозозависимо блокируют серотонининдуцированную агрегацию тромбоцитов человека *in vitro*, то есть проявляют свойства антагонистов 5-НТ₂-рецепторов. IC₅₀ КМ-7 человека и быка составило соответственно 5 ± 1 и 20 ± 4 мкМ [4].

В экспериментах *in vivo* нами показано, что КМ-7 человека и быка обладают сравнимой способностью снижать поведенческие проявления индуцированной 5-гидрокситриптофаном гиперфункции серотониновой системы мышей в тесте «встряхивание головой». Эффект КМ-7 был дозозависимым и становился достоверным ($p < 0,01$) при введении пептидов в дозе 1 мг/кг. В этой дозе пептиды почти в 2 раза снижали выраженность гиперкинеза. Эффекты КМ-7, зарегистрированные в данном тесте, можно объяснить обнаруженными ранее у этих пептидов свойствами антагонистов серотониновых рецепторов. При этом одновременно с пептидами введение антагониста опиоидных рецепторов налоксона приводило к полной блокаде обнаруженных эффектов КМ, что свидетельствует об участии опиоидзависимого звена в механизме их влияния на серотониновую систему [1].

Таким образом, тремя независимыми методами нами впервые установлена способность КМ-7 взаимодействовать с серотониновой системой, причем КМ проявляют свойства антагонистов 5-НТ₂-рецепторов. Следовательно, их повышенное содержание может патогенетически влиять не только на опиоидную, но и на серотониновую систему ребенка и способствовать развитию аутистической патологии.

Одним из возможных способов борьбы с повышенным содержанием КМ у больных аутизмом является назначение бесказеиновых диет или ферментных препаратов, способствующих полному расщеплению казеина в ЖКТ. В ряде случаев такой подход приводит к клиническому улучшению, причем чем меньше ребенок, тем лучше он реагирует на диетотерапию [34]. Так, по данным Института аутизма Великобритании, введение бесказеиновой диеты улучшает состояние в 60–65% случаев, а полное удаление молока из рациона эффективно в 55%. Интересно отметить, что в первые дни введения диеты у детей наблюдается состояние, сходное с «синдромом отмены» у опиоидных наркоманов, что также свидетельствует в пользу опиоидной теории аутизма. Кроме того, показано, что после диетотерапии уровень пептидурии значительно снижается [25].

Вместе с тем очевидно, что в связи с полиэтиологичностью заболевания поголовное введение диеты при аутизме неразумно. Необходимо четкое выделение группы больных, применение диеты которым будет патогенетически обоснованным [34]. Полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют о том, что иммуноферментное определение содержания казоморфинов в моче больных может быть использовано в диагностических целях и для назначения диеты и /или ферментных препаратов, содержащих ДПП4.

Итак, показано, что КМ, являясь антагонистами серотониновых и агонистами опиоидных рецепторов, могут при повышенных концентрациях патогенетически влиять на опиоидную и серотониновую системы и в ряде случаев приводить к развитию расстройств аутистического спектра.

Работа поддержана НОЦ «Биологическая психиатрия» и грантами РФФИ 06-04-08257-офи и 10-04-01781-а.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зозуля А.А., Кост Н.В., Мешавкин В.К. и др. Блокируемое налоксонем подавление бета-казоморфинами-7 человека и быка поведенческих проявлений гиперфункции серотонинергической системы мышей в тесте «встряхивание головой» // Эксперим. и клин. фармакол. — 2009. — Т. 72, №2. — С. 3–5.
2. Михеева И.Г., Курасова О.Б., Корнеева Е.В. и др. Опиоидные пептиды экзогенного происхождения (β -казоморфины) и психомоторное развитие детей грудного возраста, влияние различных видов вскармливания // Педиатрия. — 2009. — Т. 87, №3. — С. 66–69.
3. Соколов О.Ю., Кост Н.В., Курасова О.Б. и др. Регуляторные пептиды и психомоторное развитие детей грудного возраста // Вестн. РАМН. — 2007. — №3. — С. 33–39.
4. Соколов О.Ю., Пряникова Н.А., Кост Н.В. и др. Взаимодействие β -казоморфинов-7 с 5-HT₂-серотониновыми рецепторами // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 2005. — №11. — С. 595–597.
5. Туганов А.С., Башина В.М. Современные подходы к пониманию аутизма в детстве // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2005. — Т. 105, №8. — С. 4–13.
6. Abrahams B. S., Geschwind D. H. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology // Nat. Rev. Genet. 2008. — Vol. 9, №5. — P. 341–55.
7. Brambilla F., Guareschi-Cazzullo A., Tacchini C. et al. Beta-endorphin and cholecystokinin 8 concentrations in peripheral blood mononuclear cells of autistic children // Neuropsychobiology. 1997. — Vol. 35, №1. — P. 1–4.
8. Cazzullo A. G., Musetti M. C., Musetti L. et al. Beta-endorphin levels in peripheral blood mononuclear cells and long-term naltrexone treatment in autistic children // Eur. Neuropsychopharmacol. — 1999. — Vol. 9. — P. 361–366.
9. Debarati M. T., Whitney M. N., Neveu J. M. et al. Peptidase substrates via global peptide profiling // Nat. Chem. Biol. — 2009. — Vol. 5, №1. — P. 23–25.
10. Dettmer K., Hanna D., Whetstone P. et al. Autism and urinary exogenous neuropeptides: development of an on-line SPE-HPLC-tandem mass spectrometry method to test the opioid excess theory // Anal. Bioanal. Chem. — 2007. — Vol. 388, №8. — P. 1643–1651.
11. Gillberg C., Terenius L., Lonnerholm G. Endorphin activity in childhood psychosis. Spinal fluid levels in 24 cases // Arc. Gen. Psychia. — 1985. — Vol. 42. — P. 780–783.
12. Gillberg Ch. Autism spectrum disorders/16th World Congress of International Association for child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions (Berlin, 22–26 August 2004). — Darmstadt, 2004. — P. 3.
13. Karin B., Margaret L. Thimerosal and Autism? // Pediatrics. — 2003. — Vol. 111. — P. 674–679.
14. Kost NV, Sokolov O. Y., Kurasova O. B. et al. Beta-casomorphins-7 in infants on different type of feeding and different levels of psychomotor development // Peptides. — 2009. — Vol. 30, №10. — P. 1854–1860.
15. Leboyer M., Bouvard M. P., Launay J. M. et al. Opiate hypothesis in infantile autism? Therapeutic trials with naltrexone // Encephale. — 1993. — Vol. 19, №2. — P. 95–102.
16. Leboyer M., Philippe A., Bouvard M. et al. Whole blood serotonin and plasma beta-endorphin in autistic probands and their first-degree relatives // Biol. Psychiatry. — 1999. — Vol. 45, №2. — P. 158–163.
17. Lotter V. Epidemiology of autistic condition in young children in prevalence // Social Psychiat. — 1966. — Vol. 1: 124–137.
18. Manzi B., Loizzo A. L., Giana G. et al. Autism and metabolic diseases // Child Neurol. — 2008. — Vol. 23, №3. — P. 307–314.
19. Muhle R., Trentacoste S. V., Rapin I. The genetics of autism // Pediatrics. — 2004. — Vol. 113, №5. — P. 472–486.
20. Müller R. A. The study of autism as a distributed disorder // Ment. Retard Dev. Disabil. Res. Rev. — 2007. — Vol. 13, №1. — P. 85–95
21. Nagamitsu S., Matsuishi T., Kisa T. et al. CSF beta-endorphin levels in patients with infantile autism // Autism. Dev. Disord. — 1997. — Vol. 27, №2. — P. 155–163.
22. Panksepp J. A neurochemical theory of autism // Trends Neurosci. — 1979. — Vol. 2. — P. 174–177.
23. Persico A. M., Militerni R., Bravaccio C. Adenosine deaminase alleles and autistic disorder: case control and family-based association studies // Am. J. Med. Gen. — 2000. — Vol. 96. — P. 784–790.
24. Reichelt K. L., Hole K., Hamberger A. Biologically active peptide containing fractions in schizophrenia and childhood autism // Adv. Bio. Psychopharm. — 1981. — Vol. 28. — P. 627–643.
25. Reichelt K. L., Knivsberg AM. The possibility and probability of a gut-to-brain connection in autism // Ann. Clin. Psychiatry. — 2009. — Vol. 21, №4. — P. 205–211.
26. Rüttrich H. L., Grecksch G., Matthies H. Influence of beta-casomorphins on apomorphine-induced hyperlocomotion // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1993. — Vol. 44, №1. — P. 227–231.
27. Rüttrich H. L., Grecksch G., Matthies H. Influence of modified casomorphins on yawning behavior of rats // Peptides. — 1992. — Vol. 13, №1. — P. 69–72.
28. Shattock P., Whiteley P. Biochemical aspects in autism spectrum disorders: updating the opioid-excess theory and presenting new opportunities for biomedical intervention // Expert Opin. Ther. Targets. — 2002. — Vol. 6, №2. — P. 175–183.
29. Sokolov O. Yu., Kost N. V., Zolotarev Yu. A. et al. Influence of human B-casomorphin-7 on specific binding of 3H-spiperone to the 5-HT₂-receptors of rat brain frontal cortex // Protein & Peptide Letters. — 2006. — Vol. 13. — P. 169–170.

30. *Sponheim E., Myhre A. M., Reichelt K. L. et al.* Urine peptide patterns in children with milder types of autism // *Tidsskr. Nor Laegeforen.* — 2006. — Vol. 126, № 11. — P. 1475–1477.
31. The autistic spectrum — a handbook. — NAS, 393 City Road, London EC1V 1NE, UK, 1999.
32. *Tiruppathi G., Miyamoto Yi., Ganapathy V. et al.* Hydrolysis and transport of proline-containing peptides in renal brush-border membrane vesicles from dipeptidylpeptidase IV positive and dipeptidylpeptidase IV-negative rat strains// *J. Biol. Chem.* — 1990. — Vol. 265, № 3. — P. 1476–1483.
33. *Tordjman S., Anderson G. M., Botbol M. et al.* Pain reactivity and plasma beta-endorphin in children and adolescents with autistic disorder // *PLoS One.* — 2009. — Vol. 4, № 8. — P. 5289.
34. *Whiteley P., Haracopos D., Knivsberg A. M. et al.* The ScanBrit randomised, controlled, single-blind study of a gluten— and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders // *Nutr. Neurosci.* — 2010. — Vol. 13, № 2. — P. 87–100.
35. *Young H. A., Geier D. A., Geier M. R.* Thimerosal exposure in infants and neurodevelopmental disorders: an assessment of computerized medical records in the Vaccine Safety Datalink // *J. Neurol. Sci.* — 2008. — Vol. 271, № 1–2. — P. 110–118.

Тезисы**Психодинамические характеристики при психической патологии**

ЭБ

Абрам А. А.

Научный центр психического здоровья РАМН, Москва



Одной из актуальных задач современной клинико-психологической практики является выявление и предупреждение факторов риска возникновения и развития психических заболеваний. По данным ВОЗ, шизофрения, аффективные, шизоаффективные расстройства являются одними из самых распространенных психических заболеваний в мире и число людей, страдающих этими недугами, неуклонно растет.

В исследовании использовались следующие методы: шкала Бека и шкала Цунга для диагностики депрессии, Торонтская алекситимическая шкала Тейлора, тест Вагнера «Рука», опросник Басса-Дарки, тест Розенцвейга, методика *Operator* для исследования восприятия эмоциональных мимических стимулов. Клиническую группу составили 87 пациентов (31 женщина и 56 мужчин в возрасте от 17 до 46 лет).

Наиболее яркие различия выявлены в группах больных аффективными и личностными расстройствами. У больных личностными расстройствами высокая физическая агрессия, наименьшее время опознавания эмоции «гнев», и при ошибочном ее опознавании они осуществляют

реакции по типу «ложных тревог», то есть их реакции носят импульсивный характер. Максимальная степень выраженности депрессии была отмечена у больных аффективными расстройствами, при ошибочном опознавании эмоции «гнев» они осуществляют реакции по типу «пропуска стимула».

Принимая во внимание анализ полученных результатов, клинические характеристики больных, конституциональные особенности нервной системы и свойства индивидуальности, можно предположить связь психодинамических (времени опознавания эмоции «гнев» и характера ошибок) и психологических характеристик (выраженность депрессии и агрессивность) и наличие двух факторов, которые характеризуют особенности деятельности, личностные и психодинамические свойства и относятся к разным иерархическим уровням: импульсивность у больных личностными и рефлексивность у больных аффективными расстройствами. Полученные результаты могут являться дополнительными критериями для дифференциальной диагностики больных аффективными и личностными расстройствами.

Влияние ривастигмина и акатинола мемантина на окислительный потенциал липидов и молекулярные виды холинсодержащих фосфолипидов в процессе лечения болезни Альцгеймера

Алесенко А. В.¹, Бугайчук О. В.¹, Федорова Я. Б.², Колыхалов И. В.², Гаврилова С. И.²

¹ Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН, Москва

² Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Целью нашего исследования явилось определение влияния ривастигмина — ингибитора ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы и акатинола мемантина — неспецифического блокатора глутаматных рецепторов на содержание молекулярных видов фосфолипидов (фосфатидилхолина, сфингомиелина и лизофосфатидилхолина) и определение скоростей окисления липидов плазмы крови в ходе лечения пациентов, страдающих БА, поскольку липиды играют ключевую роль в амилоидогенезе и нейрональной дисфункции.

Материал и методы. Ривастигмин больные принимали ежедневно в дозе от 3 до 12 мг/сут ежедневно в течение 3 мес, а акатинол мемантин — в течение 6 мес в дозе 20 мг/сут. Плазму крови брали от пациентов до и после лечения препаратами. Липиды из плазмы крови извлекали по методу Блайя — Дайера. Анализ липидов проводили методом ВЭЖХ/МС. Скорость окисления липидов плазмы крови измеряли с использованием волюмометрической установки типа «Варбург».

¹ Авторы тезисов несут ответственность за содержание и оформление тезисов.



Результаты исследования показали, что ривастигмин и акатинол мемантин оказывают заметно дифференцированное влияние на фосфолипиды с различным набором жирных кислот. Наиболее четкие изменения, выраженные в уменьшении содержания, зафиксированы для ФХ 16:0/18:2, 18:1/20:2 и 18:0/20:4 с молекулярными массами 758,6, 808,6, 810,6. Лизофосфатидилхолины, содержащие одну жирную кислоту в своей структуре, значительно уменьшаются по всему спектру при действии ривастигмина и акатинола мемантина. Наибольшие изменения зафиксированы для сфингомиелина 16:0 с молекулярной массой 703,6. Скорости окисления

липидов из плазмы крови пациентов, лечение которых проводили ривастигмином и акатинолом мемантином, заметно падают по сравнению с пациентами, не принимавшими препараты. Данные результаты могут указывать на способность ривастигмина и акатинола мемантина ингибировать окислительные процессы в липидах, отражающих патологические процессы, связанные с индукцией окислительного стресса при болезни Альцгеймера.

В процессе лечения болезни Альцгеймера в клинике необходимо проводить мониторинг изменений липидного метаболизма, позволяющий оценить эффективность используемой терапии.

Молекулярно-генетические маркеры развития когнитивного дефицита при шизофрении

Алфимова М. В.¹, Абрамова Л. И.¹, Бархатова А. Н.¹, Зенова Е. В.¹, Ляшенко Г. Л.¹, Чубабрия К. В.², Фролова Л. П.², Голимбет В. Е.¹

¹ Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

² 1-я городская психиатрическая больница им. А. Н. Алексеева, Москва

Когнитивный дефицит различной степени выраженности наблюдается у большей части больных шизофренией и представляет собой прогностический фактор функционального исхода заболевания. Вместе с тем не менее 20% пациентов характеризуются его отсутствием, что связывают с наличием у них когнитивных резервов, позволяющих до определенной степени компенсировать аномалии работы мозга. Поиск фенотипических признаков, дифференцирующих пациентов по уязвимости когнитивной сферы к действию патогенетического процесса, пока не увенчался успехом. Мы провели поиск маркеров когнитивного снижения на уровне молекулярно-генетических особенностей больного.

На основании выполнения задач на избирательное внимание, рабочую память и вербальную беглость был вычислен интегральный фактор когнитивного функционирования. Выборка больных шизофренией была разбита на две группы в соответствии со значениями фактора. В группу без когнитивного дефицита

вошли больные со значениями в пределах 1 SD от нормативного среднего ($n = 74$), в дефицитарную группу — со снижением значения на 1 SD и более ($n = 139$). Пациенты были прогенотипированы по генам дофаминергической (*DRD5*, *COMT*) и серотонинергической (*5-HTR2A*, *5-HTT*) систем, генам, вовлеченным в обмен гомоцистеина (*CBS*, *MTHFR*), и генам, связанным с нейротрофическими процессами (*BDNF*, *SNAP-25*).

Группы оказались сходны по полу и возрасту. Достоверные различия между ними были отмечены по маркерам $-1438 A>G$ *5-HTR2A* и *T1065G SNAP-25*. Группа без когнитивного дефицита характеризовалась некоторым снижением доли лиц с генотипом *GG 5-HTR2A* и отчетливым накоплением носителей аллеля *G SNAP-25*.

Выявленные генетические маркеры риска развития когнитивного дефицита могут служить дополнительными прогностическими критериями функционального исхода психопатологического процесса.

Клинические предикторы полноты терапевтического ответа на монотерапию вальдоксаном

Бобров А. С., Петрунько О. В., Хамарханова А. А., Швецова А. В.

Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, Иркутск

Приведена оценка эффективности краткосрочной (6 недель) монотерапии вальдоксаном у 50 больных с умеренной и тяжелой депрессией (не менее 17 баллов по шкале депрессии Гамильтона — HDRS).

Женщин было 41, мужчин — 9. Закончили исследование 40 пациентов (80%), выбыли 10 (20%). Причиной исключения из исследования послужили нарастание тяжести основного заболевания либо его

стабильные проявления; в единичных наблюдениях — нежелательные явления. Из числа закончивших исследование 36 (90%) отнесены к респондерам. Среди респондеров выделена группа пациентов (27 человек) с выраженной редукцией суммарного балла HDRS ≤ 7 на 2-й неделе (7,4%), 3-й (14,8%), 4-й (14,8%) и 5–6-й неделе (63,0%) от начала терапии. В группе респондеров с более полным терапевтическим ответом (HDRS ≤ 7) оказались больные с тоскливо-тревожным типом депрессии; достоверно чаще отмечены перманентные или периодические и в обоих случаях — неспровоцированные вегетативные расстройства ($p < 0,02$) в виде потливости, ощущения приливов жара или холода, учащенного мочеиспускания, сухости во рту, тошноты в утренние часы. Напротив,

в группе пациентов с редукцией суммарного балла по шкале HDRS на 50% и более (9 человек) выявлена достоверно большая частота ($p < 0,02$) вегетативных проявлений в рамках реактивной лабильности. Среди респондеров в целом отмечена достоверно большая частота ($p < 0,004$) вегетативной реактивной лабильности по сравнению с вегетативными расстройствами в ответ на привычное физическое усилие или после приема пищи. Группу респондеров (редукция баллов HDRS на 50% и более) по сравнению с пациентами с более полным терапевтическим ответом (HDRS ≤ 7) отличает достоверно большая частота расстройств концентрации внимания, в том числе с нарушением кратковременной памяти ($p < 0,03$) и сочетанные варианты расстройства сна ($p < 0,002$).

Темперамент как предиктор уязвимости к стрессу при формировании депрессии

Бобров А. С.¹, Магонова Е. Г.²

¹ Иркутский государственный институт усовершенствования врачей

² Психотерапевтический центр, Иркутск

Изучено 78 пациентов с депрессией, связанной со стрессом, обратившихся в Психотерапевтический центр Иркутска. В подавляющем большинстве это был единичный депрессивный эпизод по МКБ-10, возникший впервые в жизни. Диагностирован тревожный, тоскливо-тревожный и тоскливый типы депрессии. Количество женщин составило 85,9%, мужчин — 14,1%; высшее или специальное среднее образование имели 91,3%, при этом большинство (74,4%) продолжали работать. Возраст пациентов на момент исследования составил 36 лет (от 30 до 47 лет). В большинстве наблюдений (73,1%) выявлено наличие от 2 до 3 стрессоров у каждого из пациентов. В оценке темперамента использована модель В. М. Русалова (1989), включающая эргичность, пластичность, скорость (или темп) и эмоциональность. Выявлены достоверные статистические различия между личной значимостью стрессора по О. Л. Головининой (2004) и типом преморбидной эргичности. Так, среди пациентов с высокой

предметной и социальной эргичностью по сравнению с дисгармоничным ее вариантом (высокая предметная и низкая социальная) без дифференциации на тип депрессии достоверно чаще в качестве стрессового фактора выступала «Угроза» ($p < 0,003$). Особо значимой оказалась «Угроза» собственному (в том числе семейному) и главным образом материальному благополучию. Содержание стресс-фактора в виде «Вызова» достоверно чаще предшествовало формированию депрессии у пациентов с дисгармоничной преморбидной эргичностью ($p < 0,01$). Стресс-фактор в виде «Вызова» включал отвержение, как правило, во внутрисемейных отношениях жены мужем в активной и пассивной ее формах, значительно реже — препятствие, принуждение и посягательство на личную автономию. Таким образом, в аспекте стресс-уязвимости в формировании депрессивных и тревожных расстройств следует принять во внимание наличие преморбидной эргичности как одного из компонентов темперамента.

MPT в дифференциальной диагностике деменций альцгеймеровского типа

Божко О. В., Михайлова Н. М., Савваева Н. Ю.

Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Метод MPT наряду с другими инструментальными методами исследований стал важной

частью диагностического процесса при заболеваниях головного мозга. При исследовании

пациентов позднего возраста с деменцией МРТ решает следующие задачи: исключение объемного поражения, выявление сосудистого поражения, уточнение степени выраженности атрофического процесса.

Цель исследования — анализ диагностической значимости очагового поражения вещества мозга, выявляемого при МР на T2-взвешенных изображениях у пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера (БА) и сочетанной альцгеймеровско-сосудистой деменцией (САСД). В исследование было включено 183 пациента (134 женщины, 39 мужчин; средний возраст 76,5 года), впервые поступивших с диагнозом мягкой/умеренной деменции в психогериатрическое отделение МГПБ № 15 в 2004 – 2009 гг. Среди них было 100 пациентов с БА и 83 пациента с САСД. Диагноз устанавливался в соответствии с рекомендациями МКБ-10 и критериями NINCDS/ADRDA для вероятной/возможной болезни Альцгеймера. 107 пациентам МРТ была проведена на аппарате «Образ» в лаборатории интраскопических методов исследования НЦПЗ РАМН, остальным 76 — в отделениях МРТ различных клиник. Для анализа использовались изображения, взвешенные по T2, полученные в аксиальной и сагиттальной проекциях.

Результаты. При анализе МР-томограмм у пациентов, включенных в исследование, выявлены следующие типы изменений: очаги повышенного МР-сигнала на T2ВИ размерами до 10 мм в белом веществе лобных, теменных, затылочных долей, в подкорковых ядрах; диффузные зоны повышения МР-сигнала на T2ВИ в перивентрикулярном белом веществе (лейкоареоз); зоны постинсультных изменений в коре и подлежащем белом веществе. Степень выраженности атрофического процесса

в данном исследовании не оценивалась. Для пациентов с деменцией при БА были характерны отсутствие признаков поражения вещества мозга (49%) или минимальные изменения — перивентрикулярный лейкоареоз и единичные очаги в белом веществе лобных и теменных долей (39%). Многоочаговое поражение белого вещества было выявлено только в 12% наблюдений, а в 7% из них — в сочетании с очаговыми изменениями в подкорковых ядрах. МР картина пациентов с САСД была более разнообразной. Очаговое поражение белого вещества было выявлено у 78% пациентов. Из них у 63% оно сочеталось с привентрикулярным лейкоареозом или очаговыми изменениями в подкорковых ядрах. В одном случае была обнаружена постинсультная зона в затылочной доле наряду с многоочаговым поражением подкорковых ядер и белого вещества. У 18% пациентов изменения были минимальны — единичные очаги в белом веществе лобных и теменных долей, перивентрикулярный лейкоареоз. У 1 пациента очаговых, диффузных изменений в веществе мозга не было выявлено. По результатам исследования картина МРТ у 88% пациентов с деменцией при БА соответствовала критериям данного заболевания. Выявление у 12% пациентов многоочагового поражения указывает на скрытые сосудистые нарушения, клинические проявления которого нивелируются прогрессирующим атрофическим процессом. У пациентов с САСД сосудистый процесс был представлен очаговым поражением, выраженным в разной степени. Только в одном случае клиническая картина САСД не коррелировала с МР-картиной. МРТ имеет значение как для пересмотра диагностических суждений, так и для выявления клинико-анатомических корреляций.

Прогностические критерии формирования дефекта личности психопатоподобного типа у больных параноидной шизофренией с дебютом в позднем возрасте

Бомов П. О., Будза В. Г.

Оренбургская государственная медицинская академия

Общемировые тенденции к постарению населения создают для государства медицинские проблемы и делают актуальными изучение дебютирующих в нетипичном (позднем) возрасте шизофренических психозов в связи с трудностями диагностики, дифференцированного подхода к лечению, прогноза, реабилитации. При шизофреническом процессе для прогнозирования степени адаптации,

возможных схем реабилитации ведущее значение играет дефект личности. Целью исследования явилось изучение клинико-нейропсихологических и социальных критериев формирования психопатоподобного дефекта личности у больных поздней шизофренией. Обследовано 26 пациентов обоего пола (22 женщины и 4 мужчин) в возрасте от 48 до 67 лет с дебютом параноидной

шизофрении после 45 лет. Длительность заболевания составила от 3 до 15 лет. Использованы клинико-психопатологический, клинико-анамнестический, клинико-динамический, нейропсихологический методы исследования. У 18 больных отмечался эпизодический тип течения, у 8 — непрерывный. В наибольшей степени страдала эмоциональная сфера, наименее всего поражались волевая активность, однако появлялись новые искаженные формы поведения. Основную часть больных с данным типом дефекта составили инвалиды второй группы, кроме этого, присутствовали больные с грубой трудовой дезадаптацией, то есть имевшие

инвалидность первой группы. Глубина негативных расстройств достигала умеренной степени, выраженные симптомы встречались реже. Расстройства высших психических функций носили довольно грубый характер. Выявлены значительные расстройства программирования действий, произвольной регуляции психической деятельности. В патологический процесс оказались вовлечены глубинные и конвекситальные мозговые структуры (теменно-затылочные и височные). Полученные результаты позволяют оптимизировать реабилитационные мероприятия, в большей степени тренинг когнитивных и социальных навыков.

О связи динамики спектральных характеристик ЭЭГ с ее типологией, профилем межполушарной асимметрии (МПА) и эффективностью электросудорожной терапии (ЭСТ)

Васильева А. Г.

Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Проблема поиска ЭЭГ-коррелятов эффективности ЭСТ остается актуальной в связи с неоднозначностью и противоречивостью получаемых данных. В литературе редко сообщалось о перестройках ЭЭГ после сеансов ЭСТ и в связи с МПА.

На основе клинической эффективности ЭСТ выделены три группы пациентов (обследовано 23 человека): явные респондеры (ЯР), слабые респондеры (СР) и нонреспондеры (НР). ЭЭГ при закрытых глазах регистрировали монополярно до и после проведения курса ЭСТ. Проведен спектральный анализ ЭЭГ (быстрое преобразование Фурье) для ЭЭГ с выраженной ритмикой в затылочной области и спектральным пиком в диапазоне 7–11 кол/сек (11 человек: 5 — ЯР, 4 — СР, 2 — НР). После ЭСТ усиливалась медленноволновая активность дельта- и тета-диапазонов, однако в целом типология ЭЭГ сохранялась. В группе ЯР с ЭЭГ 1-го типа доминирующая частота затылочного альфа-ритма увеличилась в среднем на 1 кол/сек и значительно возросла ее спектральная мощность. В группах СР и НР этого не наблюдалось. В лобной, центральной и височных областях почти у всех пациентов увеличивалась спектральная плотность тета-ритма (3–5 кол/сек).

У ЯР диапазон 6–7 кол/сек оставался без изменений, а у СР и НР спектральная мощность этого диапазона увеличивалась.

Кроме того, независимо от типологии ЭЭГ исходно ЯР с ведущим левым глазом и рукой (ЯР ЛГ, 8 человек) отличались от ЯР с ведущим правым глазом и рукой (ЯР ПГ, 8 человек) более высокой мощностью дельта- и тета-активности и менее выраженной бета-2-активностью в передних отделах правого полушария. Исходно в группе СР с ведущим правым глазом (СР ПГ, 7 человек) по сравнению с ЯР ПГ меньше мощность бета-2 в теменной и задневисочной областях обоих полушарий и более выражена тета-активность во фронтальных отделах левого полушария, а по окончании курса ЭСТ в группе СР ПГ снижение бета-2-активности отмечается уже в левом полушарии.

Итак, в динамике спектров ЭЭГ в курсе ЭСТ по сравнению с исходным состоянием информативными в оценке эффективности ЭСТ оказались типология ЭЭГ, а также выраженность медленноволновой дельта-тета-активности и бета-2-диапазона, находящихся в реципрокных отношениях, их пространственное распределение и профиль межполушарной асимметрии.

Разработка подходов к оценке результатов анализа иммунного статуса пациентов с непсихотическими психическими расстройствами

Ветлугина Т. П., Никитина В. Б.

Научно-исследовательский институт психического здоровья СО РАМН, Томск

Характер изменений показателей гомеостатических систем организма может

быть наиболее достоверно интерпретирован с учетом развития неспецифических

адаптационных реакций (Н. Selye, 1936; Л.Х. Гаркави и соавт., 1977; 1979) и адекватности или неадекватности этих изменений на условия, в которых находится организм человека в период обследования (В.А. Копанев, Л.Г. Коваленко, 1990, 2000).

Цель исследования: разработка подходов к оценке индивидуальных иммунограмм пациентов с непсихотическими психическими расстройствами при состоянии острого стресса.

Проведено безвыборочное обследование 720 человек (студентов вузов, сотрудников различных учреждений), проживающих в Томске. Лабораторные исследования: включали общий анализ крови и анализ иммунного статуса — параметров клеточного, гуморального, фагоцитарного звеньев иммунитета (Р.В. Петров и соавт., 1992). Неспецифические адаптационные реакции организма идентифицировали по данным гемограмм с применением компьютерной программы НЕМ (В.А. Копанев и соавт., 1990, 2005). В качестве региональных общепринятых иммунологических норм использованы данные иммунного статуса 180 практически здоровых жителей Томска.

В результате анализа 720 гемограмм у 7,5% лиц состояние адаптационных

механизмов оценено как состояние острого стресса. На основе полученных данных определены *относительные иммунологические нормы* для острого стресса — средние значения и диапазон колебаний показателей иммунитета ($M \pm \sigma$). С использованием *общепринятых* иммунологических норм и *относительных норм* круга острого стресса построена наглядная схема, которая позволяет практическому врачу точнее оценить индивидуальные иммунограммы пациентов с непсихотическими психическими расстройствами, поступивших в стационар в состоянии острого стресса, сделать вывод об адекватности или неадекватности реакции иммунной системы на то адаптационное состояние, в котором функционирует организм пациента, принять решение о необходимости и целесообразности включения иммунокорригирующих средств в комплекс психофармакотерапии.

Исследования выполнены в рамках НИР подпрограммы «Психические расстройства» федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2011 годы)», госконтракт № 06/363 от 02.06.2008.

Прогностические критерии течения смешанной сенильно-сосудистой деменции

Воронина Е. О., Будза В. Г.

Оренбургская государственная медицинская академия

Обследовано 125 больных соматогериатрического отделения ООКПБ № 1 в возрасте от 48 до 93 лет. Основную группу составили 54 пациента с комбинацией сенильной деменции альцгеймеровского типа и церебрально-сосудистого процесса (СДАТ/СД, F 00.2). В первую контрольную группу вошли 24 больных с «чистой» СДАТ (F 00.1), вторую контрольную группу составили 47 пациентов с церебрально-сосудистым заболеванием (F 01). Диагноз подтвержден (нейроинтраскопическими, анатомо-гистологическими методами) в 89% случаев. Исследование проводилось клинико-анамнестическим, клинико-психопатологическим, нейропсихологическим методами. Использовалась компьютерная программа *Statistica 5.0* для *Windows*. В течении смешанной деменции выделены следующие типы: 1) относительно доброкачественный (умеренно прогрессивный), при котором сосудистый

процесс преобладает над атрофическим и протекает безинсультно; сочетанная деменция СДАТ/СД имеет тенденцию к лакунарности и на манифестном этапе развиваются преимущественно пресбиофреническая, псевдоальцгеймеровская или психотическая (с преимущественно параноидным синдромом) формы; 2) выражено прогрессивный — при преобладании атрофического процесса над сосудистым (безинсультным); смешанная деменция СДАТ/СД с тенденцией к глобальности, манифестный этап представлен преимущественно простой формой, на втором месте — пресбиофренической или психотической формой (с преимущественно параноидальным синдромом); 3) злокачественный, где главным критерием является скоротечность комбинированного слабоумия (быстрый распад психических функций) при инсультном течении сосудистого процесса (псевдоальцгеймеровская форма).

Аутистические расстройства и хромосомные вариации в семьях детей с аутизмом

**Ворсанова С. Г.^{1,2}, Юров И. Ю.^{1,2}, Демидова И. А.^{1,2}, Куринная О. С.^{1,2},
 Воинова В. Ю.¹, Кравец В. С.¹, Берешева А. К.^{1,2}, Колотий А. Д.¹, Саприна Е. А.²,
 Соловьев И. В.², Юров Ю. Б.^{1,2}**

¹ *Московский НИИ педиатрии и детской хирургии*

² *Научный центр психического здоровья РАМН, Москва*

Введение. Хромосомные вариации являются самой частой генетической причиной аутизма. При этом заболевании наблюдается повышенная частота наследуемых хромосомных вариантов и аномалий, вызывая необходимость поиска молекулярных маркеров как у детей, так и у их родителей. Однако особенности подобных вариаций генома при аутизме до настоящего времени остаются малоизученными.

Методы. С помощью цитогенетических методов и флюоресцентной гибридизации *in situ* (mFISH) обследовали группу из 140 детей с клиническим диагнозом аутизм, 96 матерей детей с аутизмом и контрольную группу из 60 детей и 59 женщин.

Результаты. В 4 случаях (2,9%) обнаружены регулярные структурные хромосомные аномалии, в 3 случаях (2,1%) — мозаичные формы хромосомных аномалий, в 19 случаях (13,6%) — низкопроцентный хромосомный мозаицизм (численные аномалии хромосом), в 2 случаях (1,7%) — мозаичные

формы дополнительных маркерных хромосом. Всего обнаружено 28 (20%) случаев хромосомных аномалий. У 16 матерей детей с аутизмом (17,8%) обнаружены мозаичные формы аномалий половых хромосом (в основном, синдром Шерешевского — Тернера) и у 64,6% матерей детей с аутизмом были обнаружены различные варианты хромосом, 70% из которых косегрегировали с нарушениями психики.

Обсуждение. Выявление возможных генетических причин аутизма остается актуальной задачей как генетиков, так и психиатров. Определение геномных изменений у детей с аутизмом и их матерей необходимо для идентификации молекулярных и нейробиологических маркеров аутизма при диагностике и медико-генетическом консультировании. В работе показано, что при диагностике у детей с аутизмом следует применять предлагаемый комплекс современных и высокоэффективных молекулярно-цитогенетических методов.

Молекулярно-генетические аспекты клинко-нозологической дифференциации шизоаффективного психоза

Голимбет В. Е., Бологов П. В., Пантелеева Г. П., Коровайцева Г. И., Абрамова Л. И.
Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Нозологическая самостоятельность шизоаффективного психоза (ШАП) является предметом непрекращающихся дискуссий среди психиатров, особенно в связи с подготовкой новой редакции международных классификаций DSM и МКБ. Решению проблемы могли бы способствовать исследования, направленные на изучение особенностей ШАП на биологическом, в том числе молекулярно-генетическом, уровне. В настоящем исследовании мы попытались найти молекулярно-генетические варианты, ассоциированные с нозологически самостоятельным ШАП (П. В. Бологов, Г. П. Пантелеева, 2002). Для этого была обследована группа больных из (229 человек), включающая в себя 39 больных с «ядерным» и 57 — с краевым вариантами ШАП, 53 — с шизоаффективными состояниями при шизофрении и 81 — с шизофренией с аффективными расстройствами в структуре психотических приступов. В указанных выше подгруппах изучали

распределение генотипов переносчика серотонина, мозгового нейротрофического фактора, рецептора серотонина типа 2A и метилентетрагидрофолатредуктазы. Сравнение частот генотипов проводили с данными, полученными ранее для контрольной группы (350–480 человек). В результате было установлено, что ядерный вариант ШАП имеет генетический профиль, представляющий собой сочетание аллелей всех изученных генов, который отличает его от других включенных в исследование клинических вариантов и контроля. Полученные данные могут быть использованы в качестве дополнительного критерия для клинической и нозологической дифференциации ШАП от шизофрении. По мере накопления экспериментальных данных возможно создание тест-системы, с помощью которой можно оценить вероятность нозологической оценки психопатологического процесса у больных с первым приступом психоза.

Семейно-генетическая превенция психических расстройств*Гуткевич Е. В.**Научно-исследовательский институт психического здоровья СО РАМН, Томск*

Генетическое консультирование — «процесс оказания помощи людям в понимании и адаптации к медицинским, психологическим, семейным последствиям влияния генетических факторов на развитие заболевания» (A new definition of genetic counseling: National society of genetic counselor's task force report, 2006). Для психических расстройств как мультифакториальных применим семейно-генетический принцип.

Изучали 249 семейных систем больных разного возраста с клинико-биологическими исследованиями, выявлением новых форм функционирования семьи и параметров семейных взаимоотношений.

Создана технология семейно-генетической превенции, которая включает: биолого-генетический блок с определением групп крови, резус-фактора, апоптоза, ПОЛ и СМП, стероидных и тиреоидных гормонов, альвеомуцина (муцинового антигена ZEG5) и серотонина, молекулярно-генетических полиморфизмов

генов серотонинового и триптофанового обмена; психолого-генетический блок с личностно-персонологическими и семейно-генетическими (родословная, генограмма, социограмма, круги взаимоотношений, полоролевые портреты) исследованиями; социально-семейный блок с изучением микро- (шкала семейной адаптации и сплоченности, функциональный ресурс семьи, определение качества жизни родственников, опросник по нутригеномике) и макроотношений (экокарта, опросник участника программы помощи семье).

Цель технологии — оказание дифференцированных программ семейно-генетической превенции психических расстройств с определением индивидуализированного риска для раннего выявления, инициации превентивного лечения, предотвращения манифестации заболевания и выработки разнородных компетенций у членов семьи на базе психиатрической клиники в Центре семейно-генетической превенции.

Бронхиальная астма как новый генотипический маркер, влияющий на проявляемость и течение шизофрении*Двирский А. А., Лучко О. Н.**Крымский государственный медицинский университет, Симферополь, Крым, Украина*

Шизофрения и бронхиальная астма относятся к мультифакториальным заболеваниям (Н. П. Бочков, 2001). Бронхиальная астма редко обнаруживается в семьях больных шизофренией (S. Nasz и соавт., 1981). Очень редко она и другие аллергические заболевания наблюдаются у этих пациентов (J. Gunter, 1952; P. Polatin, 1953; В. П. Паршина, 1972; A. Sackler, 1977). Обращалось внимание на исчезновение симптоматики бронхиальной астмы при эксацербации шизофрении (Н. Д. Семенова, 1997) и обострение приступов бронхиальной астмы при становлении или в период ремиссии шизофрении (J. Sabbath и соавт., 1952). При этом аллергические реакции активируют те структуры и системы головного мозга, которые препятствуют проявлению эндогенных психозов (А. П. Чуприков, 1975).

У 2634 больных шизофренией бронхиальная астма (1,1%) обнаруживалась в 4,9 раза реже, чем в населении юга Украины (5,4%) (Г. Б. Федосеева и др., 1988) ($P < 0,001$). Эти факты свидетельствуют о том,

что генотипические особенности, характеризующиеся присутствием генокомплекса бронхиальной астмы, снижают риск проявления шизофрении.

Среди 164 больных шизофренией, коморбидной с бронхиальной астмой, частота рекуррентного (22,6%) течения преобладала в 3,1 раза, а непрерывное (25,0%) течение обнаруживалось в 1,9 раза реже в сравнении с 328 больными шизофренией в контрольных исследованиях, где эти типы течения обнаруживались соответственно 7,3 и 48,2% случаев ($p < 0,001$). Среди сопоставляемых контингентов больных шизофренией не обнаружено отличий в частоте приступообразного течения.

Таким образом, генотипические особенности, характеризующиеся присутствием генокомплекса бронхиальной астмы, снижают проявляемость шизофрении и способствуют ее более благоприятному течению. Полученные результаты могут использоваться при определении риска проявления шизофрении и индивидуального прогноза ее течения у этих пациентов.

Исследование белка S-100 в сыворотке крови больных шизофренией при проведении электросудорожной терапии

Евсейкина Е. А., Вильянов В. Б., Захарова Н. Б., Колесниченко Е. В.
Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского

Отсутствие объективных показателей динамики изменения состояния больных в процессе проведения электросудорожной терапии (ЭСТ) остается актуальной проблемой. Белок S-100 — специфический белок астроцитарной глии. Увеличение содержания белка S-100 в плазме крови считается одним из маркеров повреждения ткани головного мозга.

Был исследован уровень концентрации белка S-100 в сыворотке крови 30 пациентов, страдающих шизофренией, до и после проведения курса ЭСТ (6–10 сеансов). Давность заболевания варьировала от года до 29 лет. Содержание в сыворотке крови белка S-100 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов фирмы *Can Ag Diagnostics* (США). Степень клинического улучшения в процессе терапии определяли по шкале CGI–С. Группу контроля

составили 15 психически и соматически здоровых лиц.

Сывороточная концентрация белка S-100 в группе больных шизофренией в период обострения до начала курса ЭСТ в 1,5 раза превышала контрольный показатель. После проведения электросудорожной терапии уровень белка S-100 снизился в 0,6 раза, однако не достиг нормы. Снижение сывороточной концентрации белка S-100 у больных шизофренией после курса ЭСТ ассоциировалось с клиническим улучшением разной степени выраженности по шкале CGI–С в 60% случаев.

Полученные результаты свидетельствуют в пользу вовлеченности процессов нейродегенерации в патогенез шизофрении. Изучаемый параметр показал чувствительность к проведению ЭСТ и может быть использован для оценки динамики состояния больных в процессе проведения электросудорожной терапии.

Нарушения пренатального онтогенеза и когнитивные расстройства в пожилом возрасте

Журавин И. А.
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

С целью выяснения молекулярных механизмов нарушений когнитивных функций и патогенеза болезни Альцгеймера исследованы нейрофизиологические процессы в нервной системе, приводящие к когнитивным дисфункциям при развитии и старении после действия патогенных факторов в эмбриогенезе. Впервые показано, что острая гипоксия (3 часа, 7% O₂) в период эмбриогенеза крыс:

— снижает содержание и активности ферментов, вовлеченных в основные пути метаболизма амилоидного пептида и его предшественника;

— изменяет пластичность нервной сети новой коры и гиппокампа мозга (происходит уменьшение динамичных межнейронных связей, особенно сильно у стареющих животных);

— ухудшает память;

— вызывает нарушение способности к обучению и реализации когнитивных функций.

Аналогичные изменения наблюдали после инъекции ингибитора фермента

метаболизма APP α-секретазы — батимастата или ингибитора ферментов катаболизма амилоидного пептида неприлизина и эндотелинконвертирующего фермента — фосфорамидона. Обнаружены вещества, которые приводят в норму как активность ферментов, так и процессы памяти и обучения.

Таким образом, снижение адаптивных возможностей нервной ткани мозга и активности исследованных ферментативных систем вызывает ухудшение памяти и способности к обучению и эта тенденция усиливается с возрастом, особенно после пренатальной гипоксии. Предполагается, что ранняя диагностика изменения активности ферментов, связанных с метаболизмом APP и амилоидного пептида, позволит прогнозировать риск возникновения нейродегенерации и когнитивного дефицита.

Поддержано программой президиума РАН «Фундаментальные науки — медицине».

Влияние уровня гипнабельности на эффективность психокоррекции

*Звоников В. М., Гальчина В. В., Киренская А. В., Степанова В. Е., Чистяков А. Н.
ГНЦ социальной и судебной психиатрии им. В. П. Сербского, Москва
Московский гуманитарный университет*

Цель исследования — оценка эффективности психокоррекции, основанной на работе с внутренними образами, у лиц с разным уровнем гипнабельности.

В исследовании приняли участие 2 группы здоровых испытуемых — высокогипнабельных (ВГ, 19 человек) и низкогипнабельных (НГ, 12 человек). Задачей испытуемых было воспроизвести событие, связанное с сильными отрицательными эмоциями (ОС), представляя себя его участником. Нейтральное событие (НС) было выбрано как контрольное. Затем для ОС проводили психокоррекцию, которая включала: (1) просмотр события со стороны как фильма (диссоциация — Д), (2) изменение субмодальных параметров «фильма» (цвета, расстояния и др.) и его просмотр (трансформация — Т). По окончании исследования испытуемые оценивали интенсивность эмоций (ИЭ) по шкале от 1 до 10 баллов. Для объективной оценки ИЭ анализировали частоту сердечных сокращений (ЧСС) и размах колебаний кожно-гальванической реакции (КГР).

В группе ВГ ИЭ при переживании ОС была выше, чем при НС (8,6 и 4,0 балла, $p < 0,001$). В состоянии ОС также были выше ЧСС ($p < 0,05$) и КГР ($p < 0,01$). В состояниях Д и Т выявлено снижение ИЭ (при сравнении ОС и Д, Д и Т, $p < 0,001$), ЧСС (при сравнении ОС и Д, $p < 0,001$; Д и Т, $p < 0,01$) и КГР (при сравнении ОС и Д — $p < 0,01$).

В группе НГ ИЭ при воспроизведении ОС также была выше, чем НС (4,7 и 1,7 балла, $p < 0,01$). При этом значения ИЭ в группе НГ были ниже, чем в группе ВГ ($p < 0,01$). ИЭ снижалась в состояниях Д и Т (ОС и Д, $p < 0,05$, Д и Т, $p < 0,01$). Однако значения ЧСС и КГР существенно не изменялись.

Таким образом, объективное снижение интенсивности негативных эмоциональных переживаний после проведения психокоррекции получено только для группы ВГ, поэтому при выборе схемы и тактики психокоррекции, основанной на манипуляции внутренними образами, необходимо учитывать гипнабельность пациентов.

Влияние гелиогеофизических факторов на проявление алкогольных делириев у больных шизофренией жителей Ялты и больных алкоголизмом, проживающих в Крыму

*Иваников Ю. В.
Крымский государственный медицинский университет, Симферополь, Крым,
Украина*

Согласно современным представлениям шизофрения (F. Vogel и соавт., 1996), алкоголизм (В. Б. Альтшулер, 1999) и алкогольный делирий (W. Lishman, 1978; А. А. Двирский, 1999) относятся к мультифакториальным заболеваниям. На их проявления оказывают влияние генотипические особенности и экзогенные факторы (F. Vogel и соавт., 1996).

Анализировалось распределение по временам года 40 случаев алкогольного делирия у 30 жителей Ялты, больных шизофренией, с этим экзогенным психозом в анамнезе, и 2737 случаев белой горячки у 2417 больных, перенесших алкогольный делирий, проживающих в различных регионах Крыма. Наиболее высокая частота этого экзогенного психоза в сопоставляемых группах больных наблюдалась в летний период. У больных шизофренией в сочетании с алкоголизмом он обнаруживался

летом в 52,5% случаев, что в 1,6 раза чаще, чем у больных алкоголизмом (33,5%) ($p < 0,05$).

Повышение частоты алкогольного делирия у больных шизофренией и алкоголизмом в летний период совпадает с указаниями о повышении частоты его проявления в жаркие месяцы (А. А. Двирский, 1999; А. В. Немцов и соавт., 1999). Экспериментально установлено, что у больных шизофренией под влиянием повышения температуры резко возрастает уровень дофамина (А. Douglass и соавт., 1987), который также увеличен у больных с алкогольным делирием (И. И. Сосин, 2002; Р. Harrison, 2000; В. Kaplan и соавт., 2004).

Следовательно, в летний период алкогольный делирий у больных шизофренией, коморбидной с алкоголизмом, жителей Ялты, проявляется чаще, чем у больных

алкоголизмом, что является отражением генотипических особенностей, влияния гелиогеофизических факторов и неблагоприятных воздействий, свойственных курортному городу. Эти результаты указывают

на необходимость проведения более активных антиалкогольных профилактических мероприятий в летний период у больных шизофренией, сочетающейся с алкоголизмом.

Динамика психофизиологических показателей при лечении психогенно спровоцированной депрессии

*Изнак Е. В., Изнак А. Ф., Корнилов В. В., Концевой В. А.
Научный центр психического здоровья РАМН, Москва*

Цель исследования — анализ динамики психофизиологических показателей, отражающих функциональное состояние головного мозга, в процессе терапии затяжной психогенно спровоцированной депрессии («реакции тяжелой утраты», F43.21 по МКБ-10) у пожилых пациентов (54–82 года).

Выраженность депрессии оценивалась по шкале Гамильтона (HDRS-21). Нейропсихофизиологическое исследование включало 16-канальную регистрацию и спектральный анализ ЭЭГ, анализ латентных периодов (ЛП) и амплитуды основных компонентов слуховых вызванных потенциалов, а также измерение времени простой сенсомоторной реакции и реакции выбора с вычислением времени центральной задержки.

В процессе лечения отмечалось выраженное уменьшение суммы баллов по HDRS-21 (в среднем на 17,6 балла), снижение спектральной мощности медленноволновой

дельта-, тета-1 и тета-2 ЭЭГ-активности в лобных, центральных, средневисочных, теменных и затылочных отведениях, сокращение латентных периодов компонентов вызванных потенциалов: P2 (в среднем на 9 мс), N2 (на 20 мс) и P3 (на 35 мс), а также уменьшение времени простой сенсомоторной реакции (на 51 мс) и реакции выбора (на 56 мс). Все эти изменения отражают улучшение функционального состояния головного мозга.

Уменьшение времени реакции выбора, значения его дисперсии, отражающей уровень устойчивости внимания, а также времени центральной задержки достоверно положительно коррелировали с ЛП и амплитудой P3 в центрально-височно-теменных областях. Полученные результаты можно использовать для объективной оценки динамики функционального состояния головного мозга и когнитивных функций в процессе лечения депрессии.

Определение функционального дефицита при экспериментальном моделировании минимальных мозговых дисфункций у крыс в неонатальном периоде

*Карасёв А. В., Морозова А. Ю., Петракова Л. Н., Лебедев С. В.
Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им.
В. П. Сербского, Москва*

Минимальные мозговые дисфункции (ММД) развиваются вследствие негрубых морфофункциональных повреждений в незрелом мозге плода и /или новорожденного, приводящих к недостаточности функций ЦНС.

Цель — моделирование синдрома ММД на однодневных крысках проводили с помощью аноксии различной степени тяжести и еженедельном мониторинге до взрослого состояния у них интегральных двигательных и когнитивных функций.

Методика. Однодневных крысят подвергали тотальной аноксии, помещая их в атмосферу абсолютного азота на 20 и 25 минут. Крысят контрольной и опытной групп еженедельно взвешивали и оценивали их функциональное состояние до 12 недель в тестах «повисание» (с 3-й недели),

«рота-род» и «пассивное избегание» (с 4-й недели) и в Y-образном лабиринте (с 5-й недели), поведения в темно-светлой камере (3-я и 7-я недели), T-образном лабиринте (3-я и 7-я недели), «открытом поле», включая тест распознавания объектов (7-я неделя).

Результаты. Мониторинг двигательных и когнитивных функций выявил выраженный двигательный дефицит вплоть до периода половозрелости (8 недель) в тестах удержания на вращающемся стержне («рота-род») и на струне (тест «повисание»), а также существенное снижение способности к обучению (Y-образный лабиринт, тест пассивного избегания, тест распознавания объектов). Впервые показаны инверсия первичного выбора рукава в T-образном лабиринте, увеличение длительности

и частоты «выглядывания» из темного отсека темно-светлой камеры. Последнее отражает сниженный уровень тревожности у крысят с ММД.

Вывод. Данная модель малых мозговых дисфункций может быть использована в доклинических исследованиях новых психотропных средств.

Применение теста с антисаккадами для изучения нарушений произвольного контроля у больных шизофренией и лиц с девиантным сексуальным поведением

Киренская А. В., Каменсков М. Ю., Мямлин В. В., Новотоцкий-Власов В. Ю., Ткаченко А. А.

Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В. П. Сербского, Москва

Нарушения волевого контроля постоянно выявляются как у больных шизофренией, так и у лиц с девиантным сексуальным поведением с диагнозом парафилии. Задачей исследования явилось изучение нарушений произвольного контроля на модели антисаккад у больных шизофренией и парафилией.

В исследовании приняли участие 3 группы испытуемых: 9 больных параноидной шизофренией (Ш), 13 больных с высокостереотипной парафилией (П), 10 добровольцев (Н). Для стимуляции использовали центральный светодиод (фиксационный) и два периферических — в 10° справа и слева от него (ПС). Испытуемые совершали саккады в точку, расположенную симметрично ПС. Анализировали характеристики саккад и амплитуду условно негативной волны (УНВ — медленные негативные потенциалы, полученные усреднением от ПС).

В группах Ш и П при выполнении теста процент ошибок по сравнению с нормой (4%) был увеличен до 17,7% ($p < 0,001$)

и 12,4% ($p < 0,005$) соответственно. Нарушения УНВ у больных выявлены на раннем ее этапе (1000–800 мс до ПС). При этом в группе Н регистрировалась зона негативности, отражающая активацию коры, в лобно-центрально-теменной области с максимумом в Fz, Cz. В группе Ш выявлено выраженное снижение амплитуды УНВ в лобно-центральных областях (Fz, $p < 0,001$, Cz, F3, $p < 0,05$). В группе П амплитуда УНВ в лобных отведениях (Fz, F3, F4) была близкой к норме, однако зона негативности отсутствовала в центрально-теменной области (Cz, C3, C4, Pz, P3, $p < 0,05$).

Таким образом, низкое качество выполнения антисаккад в двух группах больных обусловлено разными патобиологическими механизмами — лобной дисфункцией при шизофрении и нарушениями в активности корковых зон, отвечающих за интеграцию внешних и внутренних факторов, при парафилии. Анализ УНВ в тесте с антисаккадами может быть эффективным при дифференциальной диагностике.

Методологический аспект оценки влияния опиоидных пептидов на показатели иммунонейроэндокринной системы у мышей инбредных линий

Кирилличева Г., Соловьева М. С., Зозуля А. А., Щурин М. Р., Пшеничкин С. Ф., Кост Н. В., Веткова Л. Г.

*МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова
НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи РАМН
Научный центр психического здоровья РАМН, Москва*

Целью проведенного исследования явилось изучение влияния опиоидных пептидов (даларгин, ДАГО и др.) на различные показатели иммунной и нейроэндокринной систем (ПИНС) у мышей инбредных линий.

В работе были использованы мыши с генетически обусловленными четкими различиями в функциональных характеристиках иммунной и нейроэндокринной систем: мыши-самцы линий СВА, С57BL/6

и мыши-гибриды (СВАхС57BL/6) F1 массой 16–18 г в возрасте 3 месяцев, полученных из питомника «Столбовая». Препараты вводили в различное время суток.

Показано, что при введении опиоидных пептидов (ОП) использование традиционного подхода для анализа изменений ПИНС является методологически несовершенным, снижающим информативность определяемых параметров. Разработан оригинальный

адаптационно-динамический подход для оценки ПИНС при различных воздействиях. Разработка данной методологии стала возможной в результате развития патофизиологического направления в иммунологии. Патофизиологическое направление предполагает оценку любого патологического процесса с позиции единой общебиологической концепции о гомеостазе и существующей классификации адаптационных реакций и иерархических уровней организма, дифференциации специфического и неспецифического компонентов любого воздействия.

Применение данного метода позволило дифференцировать и качественно оценить неспецифический и специфический компоненты в механизме действия ОП.

Полученные в настоящем исследовании данные о межлинейных различиях во влиянии ОП на ПИНС являются адекватной моделью генетически детерминированных индивидуальных вариантов реагирования у людей, поэтому полученные результаты позволяют разработать метод индивидуального подхода для назначения и оценки действия ОП в клинике, в частности при офтальмологической патологии.

Соотношение клинических и иммунологических показателей у детей при шизофрении

*Клюшник Т. П., Калинина М. А., Козловская Г. В., Сарманова З. В., Отман И. Н.
Научный центр психического здоровья РАМН, Москва*

Введение. В последние годы появилось большое число сообщений об активации ряда факторов врожденного и приобретенного иммунитета при рано начавшейся шизофрении. Работа была посвящена поиску иммунологических предикторов клинической динамики шизофрении в детском возрасте.

Методика. С 2003 по 2007 г. в проспективной динамике прослежены 63 больных шизофренией и 25 психически здоровых детей (средний возраст $6,1 \pm 3,1$ года). Психическое состояние оценивалось клинически и с помощью шкал CGI и PANSS. В сыворотке крови всех пациентов определялись активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора ($\alpha 1$ -ПИ) и уровень аутоантител к фактору роста нервов (ФРН) и основному белку миелина (ОБМ).

Результаты. На фоне лечения у 80,4% детей формировались разной степени

ремиссии, во время которых изменялся и уровень иммунологических показателей.

Обсуждение. Обострение заболевания у всех больных сопровождалось повышением активности ЛЭ, улучшение состояния — достоверным снижением уровня ЛЭ, что являлось благоприятным прогностическим фактором. Активность белка 1-ПИ у всех пациентов достоверно превышала контрольные значения, что было обусловлено активацией защитных факторов сыворотки крови. Уровень антител к ФРН и ОБМ при благоприятном течении заболевания в отличие от случаев резистентных к терапии даже в период обострения значительно не отличался от контрольных значений. Полученные результаты могут быть использованы специалистами в качестве критериев прогноза течения заболевания и мониторинга психического состояния детей в период терапии.

Разработка метода молекулярной диагностики болезни Альцгеймера

Козин С. А.^{1,3}, Цветков Ф. О.¹, Митькевич В. А.¹, Макаров А. А.¹, Фёдорова Я. Б.², Колыхалов И. В.², Калын Я. Б.², Селезнева Н. М.², Пономарева Е. В.², Гаврилова С. И.², Попов И. А.³, Николаев Е. Н.³, Харьбин О. Н.³, Арчаков А. И.³

¹ Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН

² Научный центр психического здоровья РАМН

³ Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича РАМН

Болезнь Альцгеймера (БА) приводит к необратимому нарушению расстройств памяти и высших психических функций вплоть до тотального распада интеллекта и психической деятельности в целом вследствие

повреждения головного мозга человека внеклеточными полимерными агрегатами — амилоидными бляшками. Главным компонентом этих патогенных структур является короткий полипептид (бета-амилоид),

который присутствует в наномолярных концентрациях в биологических жидкостях как в норме, так и при патологии.

В ходе выполнения НИР в рамках государственного контракта была разработана и апробирована тест-система, предназначенная для молекулярной диагностики БА. Тест-система представляет собой технологически взаимосвязанный комплекс приборов, устройств, реактивов, расходных материалов и методик их использования для обеспечения забора, хранения, обработки и анализа биологических проб.

В основе данной тест-системы лежит количественный протеомный анализ методом масс-спектрометрии высокого разрешения биологических образцов, полученных из плазмы крови пациентов с БА с помощью хроматографических процедур и специфической ферментативной обработки.

В качестве биомаркера патологического состояния использовалась относительная концентрация фрагмента 1–16 бета-амилоида человека, изомеризированного по аспартату в положении 7. Выбор данного биомаркера был обоснован на начальных этапах НИР, когда было показано, что данная изоформа инициирует цинкзависимую

олигомеризацию бета-амилоида, способствует специфическому протеолизу изомеризированного бета-амилоида ангиотензинпревращающим ферментом и изменяет координацию иона меди по сравнению с нативной изоформой, то есть вовлечена в процессы, ассоциированные с различными стадиями течения БА.

Было установлено, что тест-система обладает порогом чувствительности на уровне концентрации бета-амилоидных белков в крови (≈ 1 пМ) и позволяет установить наличие биомаркера в пробах, выделенных из крови пациентов, находящихся на тяжелых стадиях БА. В то же время в пробах, полученных от здоровых людей, пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения и на начальных этапах БА, биомаркер не детектирован.

Таким образом, результаты исследований подтвердили возможность использования тест-системы в качестве метода молекулярной диагностики БА на основе определения относительного содержания изомеризированного бета-амилоида в плазме крови. Однако для определения статистической надежности метода требуется продолжить исследования на более представительной выборке образцов.

Исследование малонового диальдегида и мозгового нейротрофического фактора у больных параноидной шизофренией

Колесниченко Е. В., Вильянов В. Б.

Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского

Важное место в оптимизации психофармакотерапии больных шизофренией отводится дальнейшему научному поиску биологических основ психических болезней.

Были изучены содержание малонового диальдегида (МДА) и мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в периферической крови больных параноидной шизофренией после 6 недель психофармакотерапии с учетом ее результативности. Был обследован 61 больной: 33 получали галоперидол, 28 — рисперидон. Содержание в сыворотке крови BDNF определяли с помощью наборов фирмы *Bender MedSystem* (Австрия) на основе двухступенчатого иммуоферментного анализа. Метод определения МДА основан на образовании окрашенного комплекса при взаимодействии МДА с тиобарбитуровой кислотой (В. С. Камышников, 2000).

Наибольшее число больных с признаками терапевтической резистентности было

выявлено среди пациентов с парафренным синдромом в структуре непрерывного течения. У данной категории пациентов отмечались максимальный уровень МДА и низкий уровень BDNF. В процентном соотношении преобладали пациенты, получавшие лечение галоперидолом. Наибольшее число случаев терапевтической резистентности было отмечено у пациентов с длительностью болезни более 10 лет, принимающих галоперидол.

Комплекс неблагоприятных тенденций: повышение уровня МДА и снижение уровня BDNF в процессе терапии может рассматриваться в качестве одного из маркеров терапевтической резистентности и являться основанием для смены антипсихотической терапии пациентам с непрерывной шизофренией, особенно с парафренными состояниями и длительностью болезни более 10 лет, с галоперидолом на рисперидон.

Влияние ноопета на тревожность и связывание бензодиазепиновых рецепторов у мышей линий C57Bl/6 и Balb/C

Кондрахин Е. А., Фирстова Ю. Ю., Салимов Р. М., Ковалев Г. И.
НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва

50

Изучено влияние нового дипептидного ноотропного препарата ноопета (этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина) на тревожность и исследовательскую активность мышей C57Bl/6 и Balb/C в крестообразном лабиринте и на характеристики радиолигандного связывания с бензодиазепиновыми рецепторами. Каждую линию мышей разделяли на контрольную (физрастор) и опытную (ноопет 0,5 мг/кг) группы. После острого (2 суток, в / б) и хронического (в течение 14 суток, в / б) введения препарата животных помещали в лабиринт, исследовали влияние препарата на поведенческие характеристики, после чего у мышей извлекали кору головного мозга для проведения радиолигандного анализа с бензодиазепиновыми рецепторами.

При сравнении поведения двух линий был обнаружен более высокий уровень тревожности и меньшая эффективность исследовательского поведения у мышей Balb/C. При этом по количеству мест связываний бензодиазепиновых рецепторов значимых отличий между линиями не найдено. После хронического введения ноопета отмечалось увеличение эффективности исследовательского поведения и снижение тревожности вследствие как острого, так и хронического введения ноопета

у животных линии Balb/C. Напротив, у мышей C57Bl/6 не обнаружено увеличение уровня исследовательской активности и изменения тревожности под действием ноопета. При исследовании влияния препарата на характеристики радиолигандного связывания с бензодиазепиновыми рецепторами обнаружено уменьшение количества мест связывания при хроническом введении у мышей линии Balb/C и увеличение при остром введении у мышей линии C57Bl/6.

Таким образом, результаты теста «крестообразный лабиринт» свидетельствуют, что популяции мышей C57Bl/6 и Balb/C различаются как по врожденной способности к ориентированию в новой обстановке, так и по степени проявляемой при этом тревожности. По всей видимости, снижение уровня тревожности связано с влиянием ноопета на количество мест связывания бензодиазепиновых рецепторов. Положительный эффект на структуру спонтанного ориентировочного поведения дипептида ноопета проявляется на линии Balb/C, обладающей исходно большим уровнем тревожности. Изученные эффекты обосновывают использование препарата в клинической практике лечения психоэмоциональных расстройств.

Количественное определение гомоцистеина методом хроматомасс-спектрометрии

Кравцова О. Ю., Яковлева О. Б., Мирошниченко И. И.
Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Повышение содержания гомоцистеина (ГЦ), в крови является предиктором когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера, сосудистой деменции, болезни Паркинсона. В связи с этим необходимо разработать чувствительную и воспроизводимую методику измерения концентрации ГЦ.

Разработан метод ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием. Анализ проводили на жидкостном хроматографе *Agilent 1200 Series LC*, совмещенном с двойным квадрупольным масс-спектрометром. Условия хроматографирования: колонка *Zorbax SB-CN 100* × 4,6 мм; 3,5 мкм; элюент — смесь ацетонитрила и 0,2%-ного раствора муравьиной

кислоты в воде (60/40, по объему); скорость потока — 0,5 мл/мин. В этих условиях время удерживания ГЦ составило 2,17 ± 0,09 мин. Детектирование проводилось в режиме положительной ионизации электро-распылением при следующих параметрах источника: расход газа азота — 8 л/мин, температура газа — 350 °С, напряжение капилляра — 5000 В, давление небулайзера — 4 psi; тип сканирования — Multiple Reaction Monitoring (MRM), переход — 136,0 m/z (молекулярный ион ГЦ (M + H)⁺) → 90,0 m/z (дочерний ион).

Установлена линейная зависимость между концентрацией ГЦ в интервале 2,5 – 100 мкмоль/л и значением площадей

хроматографических пиков ($r^2 = 0,9983$). Предел обнаружения разработанной методики составлял 1 мкмоль/л ГЦ.

Чувствительность и специфичность представленной методики позволяет

применять ее для рутинного анализа определения уровня ГЦ в биопробах пациентов с психическими расстройствами и использовать полученные данные для диагностики и лечения болезни.

Влияние нейролептической терапии на окислительно-восстановительный баланс крови у больных шизофренией

Кротенко Н. М.¹, Смирнова Л. П.¹, Иванова А. С.², Щигорева Ю. Г.², Корнетова Е. Г.¹, Попова Т. А.¹, Серебров В. Ю.²

¹ Научно-исследовательский институт психического здоровья СО РАМН, Томск
² Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Значительный интерес представляет свободнорадикальная гипотеза шизофрении, постулирующая, что увеличенное образование дофамина и глутамин в мозговых структурах больных приводит к усилению образования свободных радикалов и развитию окислительного стресса (ОС) на организменном уровне. Нейролептическая терапия оказывает влияние на окислительно-восстановительный баланс организма больных, однако литературные данные достаточно противоречивы.

Обследовано 20 больных шизофренией в динамике нейролептической терапии и 20 психически и соматически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Больные на протяжении четырех недель получали атипичные (сертиндол или оланзапин) и традиционные (галоперидол) нейролептики. Изучали уровень окисленного и восстановленного глутатиона спектрофлуориметрическим методом, малонового диальдегида (МДА) и активность фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

спектрофотометрическими методами в эритроцитах и сыворотке крови.

До начала терапии выявлено повышение содержания МДА в эритроцитах и сыворотке больных шизофренией в 1,5 раза от уровня здоровых лиц, что свидетельствует об активации ОС. Преобладание окисленных форм глутатиона в сыворотке крови также подтверждает наличие ОС в организме пациентов. Четырехкратное снижение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы объясняет низкую восстановительную способность антиоксидантных свойств крови. В процессе терапии на фоне клинического улучшения наблюдаются достоверное снижение содержания МДА в эритроцитах и тенденция к снижению в сыворотке крови, на показатели системы глутатиона и активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы терапия не оказала статистически значимого влияния. Возможно использование определения малонового диальдегида для параклинической оценки клинической динамики фармакотерапии.

Информационная насыщенность ЭЭГ при депрессивных расстройствах

Лапин И. А., Мельникова Т. С., Войцех В. Ф.

Московский научно-исследовательский институт психиатрии

С появлением новейших технологий нейровизуализации, в частности анализа энтропии и информационной насыщенности (ИН) ЭЭГ, появилась возможность проследить нарушения переработки информации при депрессивных состояниях, в том числе с суицидальными установками, расширить представления о патогенезе этих расстройств и выделить маркеры, позволяющие объективно оценить суицидальный риск.

Материал и методика. Проведено сравнительное изучение ЭЭГ больных эндогенными депрессиями средней степени тяжести (19–26 баллов по HDRS) без суицидальных мыслей (1-я группа, $n = 82$) и при депрессиях с суицидальными

установками (2-я группа, $n = 49$) с использованием автоматической системы анализа ЭЭГ *Brainsys* (Россия).

Результаты. Относительно «нормы» у 1-й группы ИН ЭЭГ префронтальной коры уменьшалась, а затылочных отделах — увеличивалась, а у 2-й группы выявлено диффузное увеличение ИН. Реактивность ЭЭГ у сравниваемых групп также была различной. У больных 1-й группы на нейтральные стимулы наблюдалось повышение ИН во всех корковых зонах с акцентом в передне- и средневисочных, а также затылочных отделах справа, у 2-й группы выявлено выраженное снижение ИН в передних корковых зонах. На эмоционально-позитивную стимуляцию

в 1-й группе отмечалось возрастание ИН в переднее- и средневисочных зонах с акцентом слева при снижении во фронтальной коре, у больных 2-й группы — диффузное снижение ИН с акцентом в правой височной и фронтальной коре. На негативный стимул в 1-й группе наблюдалась перестройка, схожая с реакцией на позитивную стимуляцию, но с более выраженным снижением ИН в левой лобной коре, а у пациентов 2-й группы отмечено снижение ИН в передних корковых зонах, но менее выраженное, чем на нейтральную стимуляцию.

Таким образом, депрессивные пациенты отличаются от «здоровых» и лиц с суицидальными установками своей гиперреактивностью

на эмоциональные стимулы, наряду с этим угнетение префронтальной коры у них не столь выражено, как в группе «суицидентов». Обнаруженные у суицидальных пациентов нарушения переработки информации в префронтальных корковых зонах могут служить нейрофизиологическим субстратом для недостаточности средств психологической защиты и копинг-механизмов.

Полученные результаты расширяют диагностический арсенал депрессивных расстройств и суицидального поведения, повышает точность диагностики, особенно в сложных диагностических случаях, что имеет особое значение для выбора терапевтической тактики и превенции суицидов.

Технология иммунокоррекции при шизофрении

Лобачева О. А., Ветлугина Т. П., Семке А. В., Мальцева Ю. Л., Перевезнюк А. Г., Якутенок Л. П.

Научно-исследовательский институт психического здоровья СО РАМН, Томск

Нарушения интегративных взаимосвязей между нервной и иммунной системами является важнейшим компонентом патогенеза шизофрении, формирования резистентности к психотропным препаратам, побочных нейролептических осложнений.

С целью восстановления нарушенного нейроиммунного взаимодействия и повышения эффективности терапии больных шизофренией нами разрабатываются и внедряются в клиническую практику программы комплексного лечения с применением методов иммунотерапии и экстраиммунотерапии.

Разработаны способы лечения терапевтически резистентных больных шизофренией с включением в комплекс терапии иммуномодулятора тимогена по различным схемам; способ лечения больных с побочными нейролептическими осложнениями с назначением энтеросорбента СУМС-1. Способы поддержаны патентами Российской Федерации и применены в клинической практике при лечении более 200 пациентов.

Показано, что применение комплексной терапии способствует преодолению

терапевтической резистентности с редукцией психопатологической симптоматики и побочных эффектов нейролептиков у 61–82% больных. Наибольший эффект при применении схемы с СУМС-1 отмечен в отношении соматовегетативных побочных проявлений; кроме того, применение этой схемы позволяет дифференцировать экстрапирамидные психотические обострения от обострения психоза, связанного с прогрессирующим течением болезни, не требует увеличения доз нейролептиков и корректоров их побочного действия. Клинический эффект комплексной терапии сопровождается позитивной динамикой показателей иммунитета.

Применение технологии иммунокоррекции при шизофрении патогенетически обосновано, направлено на оптимизацию нарушенного нейроиммунного взаимодействия, повышение чувствительности к психотропным препаратам, преодоление побочных эффектов длительной психофармакотерапии и позволяет существенно повысить эффективность лечения пациентов.

Влияние казоморфинов на психомоторное развитие грудного ребенка

Михеева И. Г.¹, Корнеева Е. В.¹, Курасова О. Б.¹, Кост Н. В.², Соколов О. Ю.², Верещагина Т. Г.¹, Зозуля А. А.²

1 *Российский государственный медицинский университет, Москва*

2 *Научный центр психического здоровья РАМН, Москва*

Оптимизация психомоторного развития (ПМР) ребенка является одной из задач нейродиетологии. В экспериментальных работах обнаружены нейротропные эффекты

пептидов, образующихся при гидролизе молочных протеинов, — казоморфинов (КМ). Представляет интерес участие КМ в развитии ребенка.

Цель исследования — сопоставление показателей ПМР с содержанием КМ человека и быка в плазме крови детей на разных видах вскармливания. Обследовано 98 практически здоровых детей первого года жизни: 38 из них получали естественное вскармливание (ЕВ), 60 — искусственное (ИВ). ПМР оценивали по методу Л. Т. Журбы и Е. М. Мастюковой. Содержание КМ определяли радиоиммунологическим методом.

Впервые показана постоянная циркуляция КМ человека и быка в крови грудных детей, находящихся на ЕВ и ИВ, соответственно. Обнаружена взаимосвязь между уровнем ПМР, состоянием мышечного тонуса и содержанием КМ в плазме крови детей. При ЕВ риск и задержка темпов ПМР, а также изменения состояния мышечного тонуса сопровождаются низким уровнем

человеческого КМ, а показатели балльной оценки ПМР прямо коррелируют с содержанием этого пептида ($R = 0,34, p < 0,05$). При ИВ снижение темпов ПМР, мышечный гипертонус ассоциированы с повышенным уровнем КМ быка, а прямая корреляционная связь между исследованными параметрами обнаружена только в группе детей с нормальным ПМР ($R = 0,43; p = 0,03$).

Разнонаправленные физиологические эффекты КМ человека и быка, видимо, связаны с видоспецифичностью этих пептидов. Вероятно, для гармоничного развития ребенка важно поступление в организм регуляторных пептидов именно из женского молока. Влияние же бычьего КМ на развитие ребенка неоднозначно.

Работа поддержана РФФИ (грант 06-04-08257).

УДК 616.89-008.1-02:616.895.8-085.214.21

Ципралекс (эсциталопрам): терапевтическая эффективность при постшизофренических (постпсихотических) депрессиях

54

Абрамова Л.И.¹, Арсеньева Т.Б.², Панова Н.Л.², Шведова А.К.²¹ Научный центр психического здоровья РАМН, Москва² Московская психиатрическая больница № 14, Москва

Цель исследования — изучить терапевтическую эффективность ципралекса при лечении больных с постшизофреническими (постпсихотическими) депрессиями.

Материал и методы. В открытое, неконтролируемое исследование включено 30 больных шизофренией в возрасте 19–65 лет с депрессивным состоянием, развившимся после психотического приступа и соответствующим определению «постшизофреническая депрессия» (F24 по МКБ-10). В течение 56 дней пациенты получали ципралекс в дозе 10–20 мг 1 раз в день утром в сочетании с антипсихотическими средствами в неизменной дозировке. Состояние больных оценивалось в динамике с использованием клинического, клинико-психопатологического, психометрических методов (шкала Калгари, CGI, PANSS, шкала UKU для оценки побочных эффектов). Средний суммарный балл (ССБ), отражающий тяжесть депрессивного состояния по шкале Калгари, к началу терапии составлял 12 баллов, по пункту G6 (Депрессия) шкалы PANSS — 4,7 балла, по шкале CGI-S состояние определялось уровнем 4,2 (ближе к «средней тяжести заболевания»). *Результаты исследования.* По конечному результату положительный терапевтический эффект, заключающийся в редуцировании депрессивной симптоматики, отмечен у всех 29 больных, завершивших исследование. «Значительное улучшение» психического состояния по шкале Калгари наблюдалось у 96,3%; по шкале CGI-S — у 83,3%. Антидепрессивный эффект ципралекса отмечался уже в первые две недели терапии, в наибольшей степени был выражен к 4-й неделе и сохранялся на дальнейших этапах лечения при всех выделенных типах депрессивных состояний. Противотревожное действие препарата с учетом динамики ССБ по пункту G2 («Тревога») шкалы PANSS проявлялось снижением его уровня с 3,4 до 1,3 балла, при этом симптомы тревоги редуцировались уже к 14-му дню лечебного периода. В процессе терапии не наблюдалось обострения психотической симптоматики. Побочные эффекты препарата имели невысокую частоту, преимущественно слабую степень выраженности, не препятствовали проведению терапии.

Вывод. Показана высокая эффективность и безопасность применения ципралекса в лечении постпсихотической («постшизофренической») депрессии.

Ключевые слова: постшизофреническая депрессия; лечение; ципралекс (эсциталопрам); эффективность; переносимость

The objective of the study was to investigate therapeutic efficacy of Cipralex in the treatment of patients with post-schizophrenic (post-psychotic) depressive disorders.

Materials and methods. An open, non-controlled study comprised 30 schizophrenic patients aged 19–65 years, who had developed depressive condition after a psychotic attack, corresponding to the definition of «post-schizophrenic depressive disorder» (ICD-10 F24). For 56 days the subjects received Cipralex once a day at a dose of 10–20 mg in the morning in combination with antipsychotic drugs at invariable dose. The state of patients was estimated in dynamics by using clinical, clinical-psychopathological, and psychometric methods (the Calgary Depression Scale for Schizophrenia, CGI, PANSS, and the UKU Side Effects Rating Scale). The mean total score for the Calgary scale, reflecting the severity of depressive condition, was 12 at the beginning of treatment, it was 4.7 for the G6 item (depression) of the PANSS. According to CGI-S the condition was determined by the level of 4.2 (which was closer to «average severity of the disease»).

Results. According to the final results positive therapeutic effect, consisting in a reduction of depressive symptomatology, was noticed in all 29 patients, who completed the study. «Significant improvement» of mental status was revealed in 96.3% of patients according to Calgary scale and in 83.3% of subjects on CGI-S. Antidepressive effect of Cipralex was already observed during the first two weeks of treatment. It was most pronounced by the 4th week and remained at further stages of therapy in all the types of depressive conditions, which were singled out. Taking into consideration the dynamics of the mean total score for the G2 item (anxiety) of the PANSS, the antianxiety effect of the drug showed in a reduction of its level from 3.4 to 1.3, at the same time the symptoms of anxiety were already reduced by the 14th day of treatment period. During the process of therapy no exacerbations of psychotic symptomatology were revealed. Low frequency and mainly low intensity of side effects of the drug were observed, which did not hamper carrying out of treatment.

Conclusions. The study showed high efficacy and safety of Cipralex in the treatment of post-psychotic («post-schizophrenic») depressive disorder.

Key words: post-schizophrenic depressive disorder; treatment; Cipralex (Escitalopram); effectiveness; tolerance

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что депрессивная симптоматика является нередкой составляющей шизофренических психозов, при этом она наблюдается не только в симптомокомплексе острых психотических состояний, но и на иных этапах болезненного процесса.

Внимание исследователей издавна привлекают депрессивные состояния, развившиеся в постпсихотическом периоде. Актуальность изучения данных состояний определяется рядом факторов, прежде всего частотой их наблюдения. Так, по мнению ряда исследователей, распространенность постпсихотических депрессий составляет от 25–30% [13; 17] до 50–60% [16].

Второй важный аспект, привлекающий внимание к постпсихотическим депрессиям, обусловлен неясностью их нозологической сущности. Эти состояния рассматриваются либо как проявление шизофренического процесса, либо как самостоятельное заболевание, либо как результат нейролептической терапии и т. д. С учетом взглядов авторов на происхождение и клиническую сущность этих состояний они описывались как «фармакогенная депрессия» [10], «вторичная депрессия» [11], «постпсихотические состояния регрессии» [14], «обнаруживаемая депрессия» [15], «постшизофреническая депрессия» [12], «постпсихотическая депрессия» [17] и т. д. В классификации болезней DSM – IV (1994) «постпсихотическая депрессия» была выделена рубрикой 311.4 в кластере расстройств настроения. В свою очередь в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) «постшизофреническая депрессия» определена рубрикой F. 20.4 кластера F2.

К особенностям «постшизофренических депрессий» следует отнести высокую вероятность рецидива психотического эпизода в этом периоде и то дезадаптирующее влияние, которое они оказывают на социально-трудовые функции пациента, а также отчетливую суицидальную опасность этих состояний. Из этого следует значимость разработки терапевтического подхода к вышеуказанным состояниям с учетом того, что, по данным отечественных авторов, около 30% больных с постпсихотическими депрессиями являются резистентными к традиционным методам психофармакотерапии [7].

До настоящего времени нет единого мнения в вопросах терапии постшизофренических депрессий, что обусловлено нередкой клинической сложностью состояния больных, в котором, помимо собственно

депрессивной симптоматики, присутствуют психопатологические расстройства более глубоких регистров (бредового, галлюцинаторного и иных). В ходе изучения данной проблемы исследователями высказывались две основные точки зрения. Согласно одной из них, терапия постшизофренических (постпсихотических) депрессий может осуществляться лекарственными средствами антипсихотического ряда. В последние годы эта точка зрения подкрепляется представлением ряда исследователей о наличии собственно антидепрессивной активности у антипсихотиков нового поколения. Согласно другой точке зрения, при терапии постпсихотических депрессий необходимо использование и антидепрессантов наряду с препаратами антипсихотической направленности, выполняющими стабилизирующую, поддерживающую роль [1–3; 6–8]. По данным зарубежных источников [1], такое сочетание применяется у 20–70% больных шизофренией.

Таким образом, одним из препаратов выбора при терапии постшизофренических депрессий является антидепрессант. Использование трициклических, четырехциклических антидепрессантов на ранних этапах разработки терапевтического подхода к «постшизофреническим депрессиям» не дало ожидаемых клинических результатов. Появление антидепрессантов класса СИОЗС, СИОЗНС позволило в определенной степени оптимизировать лечение постшизофренических (постпсихотических) депрессивных состояний [4–6; 8].

С 2004 года в России применяется ципралекс (эсциталопрам) — антидепрессант, производимый компанией «Лундбек», характеризующийся мощным влиянием на обратный захват серотонина. Эсциталопраму присущ и несколько иной, чем у других серотонинергических антидепрессантов, механизм действия: он взаимодействует не только с первичным местом связывания белка — транспортера серотонина, но и с вторичным (аллостерическим) местом связывания. Это приводит к более быстрой и стойкой блокаде обратного захвата серотонина за счет модулирующего влияния аллостерического связывания, что позволило говорить о выделении нового класса антидепрессантов — «аллостерических ингибиторов реаптейка серотонина» (АИРС).

В ходе клинического применения ципралекс (эсциталопрам) подтвердил наличие в своем действии собственно тимолептического, а также противотревожного и стимулирующего эффекта, обнаружив

терапевтическую активность в лечении депрессивных состояний разного типа и степени тяжести.

Целью настоящего исследования явилось изучение терапевтической эффективности и переносимости ципралекса (эсциталопрама) при лечении постшизофренических (постпсихотических) депрессий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в 2009 году в отделе по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний НЦПЗ РАМН и в Московской психиатрической больнице № 14. Исследование было открытым несравнительным.

В исследование включались больные приступообразной шизофренией в возрасте от 18 до 65 лет, находившиеся на стационарном или амбулаторном лечении. Депрессивные состояния развивались у больных после психотических приступов и соответствовали диагностическим критериям рубрики F20.4 по МКБ-10 «постшизофреническая депрессия». Депрессивная симптоматика при наличии у ряда больных иных остаточных продуктивных нарушений была ведущей в их состоянии, соответствовала описанию депрессивного эпизода рубрики F32 МКБ-10, при этом длительность депрессивного состояния составила не менее 2 недель.

Критериями исключения из исследования служили высокий суицидальный риск, наличие ряда психических расстройств (алкоголизма, наркомании), тяжелых декомпенсирующих заболеваний внутренних

органов (почечная и /или печеночная недостаточность, злокачественные новообразования, метаболические заболевания, инсулинозависимый сахарный диабет, тиреотоксикоз).

С учетом критериев включения/исключения в исследовании приняли участие 30 больных (9 мужчин и 21 женщина) в возрасте от 19 до 65 лет (средний возраст — $42,3 \pm 13,2$ года) на момент исследования. Возраст манифестации болезненного процесса составлял от 19 до 46 лет (в среднем $28,1 \pm 9,6$ года). Длительность заболевания от манифестных его проявлений варьировалась от нескольких месяцев до 42 лет (в среднем $14,3 \pm 11$ года). За этот период больные перенесли от 1 до 12 приступов (в среднем $4,3 \pm 2,6$ приступа на больного).

Развитию постпсихотической депрессии предшествовали приступы аффективно-бредовой и бредовой (острой бредовой, параноидной, парафренической) структуры. При аффективно-бредовых (депрессивно-бредовых) приступах депрессия оценивалась как постшизофреническая, если она развивалась уже в период ремиссии. При бредовых психозах постпсихотическая депрессия имела место как в период ремиссии, так и на стадии редуцирования психотических проявлений.

По клиническим проявлениям постшизофренические (постпсихотические) депрессии, как это отмечалось и другими авторами [6; 8], характеризовались достаточным разнообразием. В настоящем исследовании для удобства анализа они были объединены в три группы с учетом типа ведущего аффекта.

Наиболее часто наблюдались больные с **тревожными депрессиями — 16 набл. (53%)** (рис. 1). Пациенты данной группы жаловались на наличие тревоги с тягостным ощущением в груди. Степень выраженности тревоги колебалась в течение дня, могла сопровождаться беспокойной моторикой. При этом у части больных превалировало чувство неопределенной, немотивированной тревоги. В других случаях содержание тревожных переживаний имело более конкретный характер, пациенты выражали беспокойство по поводу собственного будущего, здоровья детей, родителей, иных близких родственников, ожидали катастрофического развития каких-либо событий. В 6 наблюдениях имела место бредовая симптоматика. У 2 больных речь шла о бредовом компоненте персекуторного содержания («слежка», идеи ущерба). У 3 пациентов тревога сочеталась с отчетливым

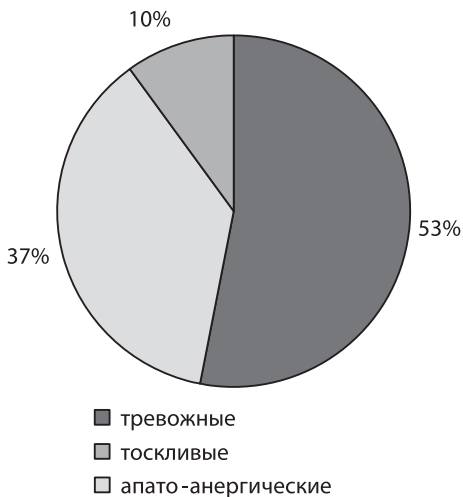


Рис. 1. Распределение пациентов по типу постшизофренических депрессий

бредовым ипохондрическим компонентом, выражающимся в сосредоточенности на функционировании внутренних органов, наличии сенестопатий, твердой убежденности в нарушении деятельности собственного организма («учащенное сердцебиение», «интоксикация организма», «зашлакованность артерий», «сосуды обросли бетоном», «кровяные сгустки в теменно-височной области» и т. д.). Эта симптоматика могла наблюдаться в психотическом состоянии, предшествующем развитию депрессии, но иногда появлялась только в структуре постпсихотической депрессии. В 1 наблюдении имела место резидуальная псевдогаллюцинаторная симптоматика. У 2 больных отмечались идеаторные навязчивости, например, неотвязно приходящие мысли о ненужном ремонте в квартире, в театре, ином помещении, о том, как это должно происходить, навязчивые воспоминания неприятных событий из прошлой жизни, навязчивое желание ступить определенным образом на пол. Нередкими были такие переживания, как чувство несостоятельности, сверхценного характера идеи малоценности, самообвинения, осуждения (у 8 больных).

Следующую большую группу составили больные с депрессиями, в которых преобладали **апатический, анергический, астенический компоненты** — 11 наблюдений (37%). Пациенты отмечали апатию, отсутствие желаний и побуждений, утрату интересов, реже к этому присоединялась деперсонализационная симптоматика в виде «чувства бесчувствия», «собственной измененности»; при этом больные формально понимали свою несостоятельность, тяготились беспомощностью состояния (9 наблюдений). У 2 больных среди жалоб превалировали чувство физического бессилия, утомляемость, трудности концентрации внимания, забывчивость, головные боли, головокружение, несостоятельность.

Лишь в 3 (10%) наблюдениях депрессивное состояние больных оценивалось как **тоскливое** с ощущением загрудинной тоски, переживанием несостоятельности, идеями самообвинения. У этих больных было более отчетливо выражено суточное колебание аффекта. По клиническим проявлениям эти состояния были наиболее близки к «классическим» депрессиям.

При всех видах депрессивного состояния у большинства пациентов выявлялись нарушения сна от легких расстройств в виде незначительной трудности засыпания до нарушения всех стадий сна с ощущением его

полного отсутствия. Помимо этого, было обнаружено снижение аппетита и связанная с этим потеря массы тела. Иногда отмечалась циркадность в проявлении аффекта с незначительным улучшением настроения в вечерние часы.

В целом для депрессивных состояний оказались характерны атипичия тимического компонента, его стертость, нечеткость выраженности признаков витальности, циркадности при нередком преобладании апато-адинамических, анергических компонентов. Отмечалась диссоциация между незначительной тяжестью (у большинства больных не превышающей умеренной степени выраженности) собственно депрессивной симптоматики и субъективным восприятием пациентами своего состояния, что приводило их к самостоятельному решению вопроса о лечении в условиях стационара.

Особенностью данных депрессивных состояний было и то, что в их структуре собственно депрессивная симптоматика сочеталась с остаточными продуктивными и негативными расстройствами, обусловленными основным заболеванием — шизофренией. Как уже отмечалось выше, речь шла о бредовых построениях персекуторного и ипохондрического содержания; псевдогаллюцинаторной симптоматике («это мой голос, но он звучит так глухо, что я вынужден ему отвечать»); выявлялись патологические образования навязчивого содержания; сверхценные идеи малоценности, самообвинения, виновности.

У 5 больных депрессия развивалась в процессе редукции бредового психоза, у других 25 — в период ремиссии длительностью от 0,5 до 4 мес. Продолжительность депрессивного состояния к началу настоящего исследования варьировала от 2 недель до 4 месяцев, составив в среднем $1,4 \pm 1,7$ месяца.

Соматическая патология наблюдалась у 23 больных (76,7%). Наиболее частыми ее проявлениями были следующие виды патологии: заболевания желудочно-кишечного тракта в виде хронического гастрита, язвенной болезни желудка (6 наблюдений); атеросклеротический кардиосклероз, в том числе с явлениями хронической коронарной недостаточности (3 наблюдения); артериальная гипертензия (3 наблюдения); сахарный диабет, вегетососудистая дистония, хронический бронхит, хронический пиелонефрит, хронический гепатит (по 2 наблюдения); хронический простатит, псоριαз, бронхиальная астма, лимфолейкоз,

анемия, дисциркуляторная энцефалопатия, хронический тиреозит (по 1 наблюдению); вышеуказанные заболевания могли сочетаться у одного больного. К началу терапии ципралексом соматическое состояние всех пациентов было достаточно компенсированным. Это не исключало применения в ходе исследования сердечно-сосудистых, гипотензивных и других медикаментозных средств в дозах, которые пациенты получали до начала исследования.

Исследование выполнялось с использованием клинического, клинико-психопатологического, психометрического методов с применением оценочных шкал: шкала Калгари (Calgary depression Scale for Schizophrenia — CDSS) (шкала оценки депрессий при шизофрении), шкала PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) для оценки динамики резидуальной психотической симптоматики, депрессии, тревожного компонента депрессивного состояния, CGI (Clinical Global Impression) — шкала общего клинического впечатления с двумя подшкалами CGI-S — для оценки тяжести заболевания и CGI-I — для оценки динамики состояния больных в сравнении с исходным уровнем (обе подшкалы использовались для оценки тяжести и динамики депрессивных состояний), UKU (Udvalg for Kliniske Undersogelser Scale) — шкала оценки нежелательных явлений (серьезных и несерьезных), возникающих в ходе терапии. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием приложения *MS Excel* пакета программ *MS Office*¹.

К началу лечения степень тяжести депрессивного состояния по шкале Калгари составляла от 7 до 17 баллов (в среднем 12 баллов), то есть речь шла о депрессивных состояниях преимущественно умеренной степени тяжести. По шкале CGI-S тяжесть депрессии к началу лечения была на уровне «средней» — у 22 и «выраженной» — у 8 больных (при среднем уровне 4,2).

Курс лечения составил 8 недель (56 дней). Тяжесть депрессивного состояния у больных, его динамика в процессе терапии, возникающие побочные эффекты оценивались по шкалам CDSS, CGI, UKU до начала терапии (Д0), в дни 7-й (Д7), 14-й (Д14), 28-й (Д28), 42-й (Д42) и 56-й (Д56).

Общая динамика состояния больных в ходе лечения ципралексом определялась по редуции среднего суммарного балла

(ССБ) указанных шкал. При этом терапевтический эффект оценивался как «значительный» при снижении ССБ в сравнении с 0-м днем на 50% и более (в этих случаях больные были отнесены к «респондерам»), как «умеренный» — при редуции на 30–49% и как «незначительный» или «отсутствие эффекта» — при уменьшении среднего балла на 29% и меньше. Наличие ремиссии также определялось с помощью оценочных шкал, при этом общий балл по шкале Калгари не должен был превышать четырех [9; 18].

До начала (день 0) и в ходе исследования наряду с оценкой клинических параметров анализировался ряд показателей соматического состояния больного: масса тела, частота сердечных сокращений, уровень артериального давления, данные электрокардиографии, а также результаты общего и биохимического анализов крови.

Ципралекс назначался однократно в течение дня утром, начиная с 10 мг. Двадцати девяти больным в первые 1–2 недели при хорошей переносимости препарата доза повышалась до 20 мг, у 1 пациента до конца исследования сохранялась терапевтически эффективная доза в 10 мг.

С учетом существующих рекомендаций о сочетанном использовании антидепрессивных и антипсихотических средств при терапии постшизофренических депрессий [5; 6; 8], что соответствовало и нашему мнению, антипсихотическая терапия была сохранена в прежнем объеме. Все больные до назначения ципралекса, а также в период его курсового применения получали в терапевтических дозах нейролептики (инвега, рисполепт, этаперазин и др.) в качестве стабилизирующей, поддерживающей терапии. Четырнадцать из 30 пациентов принимали атипичные антипсихотики, остальные — типичные нейролептики. Следует заметить, что используемые дозировки в процессе исследования практически не менялись (за исключением 3 наблюдений). При стойком расстройстве сна для его регулирования допускалось использование транквилизаторов (лоразепам, седуксен и др.), «мягких» нейролептиков, дозировки которых корректировались в ходе проводимого лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 30 больных исследование полностью завершили 29. У 1 пациентки к 28-му дню терапии при наличии признаков существенного

¹⁾ Статистическая обработка материала проведена в лаборатории доказательной медицины и биостатистики НЦПЗ РАМН (руководитель лаборатории — А. Н. Симонов).

улучшения психическое состояние на фоне острой психотравмирующей ситуации неожиданно обострилось с углублением тяжести депрессивного компонента с тревогой и идеями самообвинения и появлением отрывочных бредовых идей, конгруэнтных депрессивному аффекту. Учитывая необходимость изменения терапии, пациентка была выведена из исследования.

В анализ клинического действия ципралекса включались показатели всех пациентов, в том числе и больной, вышедшей из исследования. Была проведена оценка тяжести депрессивного состояния на период завершения исследования и в динамике по группе в целом с использованием психометрических шкал CGI-S, CGI-I, Калгари, PANSS (пункт G6 «Депрессия»).

По конечному результату терапевтический эффект отмечен у всех 29 больных, завершивших исследование. По субшкале CGI-IS «значительное» улучшение наблюдалось у 25 больных (83,3%), все они расценены как «респондеры» (табл. 1); «умеренное улучшение» отмечалось в 1 наблюдении (3,3%) и «незначительный эффект» (он соответствовал редукции депрессивной симптоматики на 25%) — в 3 наблюдениях (10,0%). По шкале Калгари у всех 29 пациентов редукция ССБ составила 50% и более, что позволяло оценить эффект как «значительный». По шкале PANSS «значительное улучшение» психического состояния отмечалось у 24 больных (80,0%), лишь у 5 пациентов (16,7%) эффект оценен как «умеренное улучшение».

Таблица 1

Степень терапевтического эффекта ципралекса при лечении депрессий (по ССБ шкалы Калгари, PANSS и CGI-S)

Шкалы	Значительное улучшение		Умеренное улучшение		Незначительный эффект		Выбыли из исследования		Всего	
	пациенты									
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Шкала Калгари	29	96,7	0	0	0	0	1	3,3	30	100
CGI-S	25	83,3	1	3,3	3	10,0	1	3,3	30	100
PANSS	24	80,0	5	16,7	0	0	1	3,3	30	100

К началу исследования по субшкале CGI-S тяжесть депрессивного состояния у 7 больных оценивалась на уровне 5 — как «выраженная», у 22 на уровне 4 — как «умеренная». По группе в целом в среднем состоянии больных соответствовало уровню 4,2, то есть ближе к градации «умеренная тяжесть заболевания» (табл. 2).

Уже к 14-му дню терапии отмечался отчетливый клинический эффект, в исследуемой группе тяжесть заболевания составляла 2,9 (редукция на одну треть в сравнении с исходным состоянием) и заболевание оценивалась как «легкое» (при этом уровень 4 наблюдался лишь у 10 пациентов, у других 20 тяжесть заболевания оценивалась

Таблица 2

Динамика ССБ по шкале Калгари и уровня тяжести постшизофренических депрессий по шкале CGI-S на лечении ципралексом

Дни терапии	ССБ по шкале Калгари				Уровни тяжести депрессии по шкале CGI-S			
	среднее значение, абс.	СО ¹	%	редукция ССБ, %	среднее значение, абс.	СО	%	редукция ССБ, %
0	12	2,86	100,0		4,2	0,46	100,0	
7	9,6	3,48	80,0	20,0	3,8	0,68	90,5	9,5
14	6,6	3,47	55,0	45,0	2,9	1,03	69,0	31,0
28	5,2	3,40	43,3	56,7	2,8	1,06	66,7	33,3
42	3,2	2,12	25,8	74,2	2,1	0,90	50,0	50,0
56	1,9	1,66	15,6	84,4	1,6	0,73	38,1	61,9

более низким уровнем); к 42-му дню она составила 2,1, соответствуя оценке «пограничное состояние», и к 56-му дню достигала в среднем уровня 1,6 (при этом только в 4 наблюдениях выявлялся более высокий, а именно, 3-й уровень тяжести), что свидетельствовало о промежуточной оценке состояния между «пограничным» и «нормой».

По субшкале CGI – I, служащей для анализа клинического впечатления об изменении состояния пациента в сравнении с исходным уровнем, по группе в целом психическое состояние больных к 14-му дню оценивалось как «минимальное улучшение» (уровень 2,9), к 28-му дню — как «значительное улучшение» (уровень 2,0), к завершению терапевтического периода у 37,9% из прошедших исследование больных речь шла об «очень значительном улучшении» (уровень 1).

Высокую терапевтическую эффективность ципралекса подтвердил также и анализ динамики ССБ по шкале Калгари. Если к началу терапии тяжесть депрессивного состояния у больных индивидуально оценивалась в диапазоне от 7 до 17 баллов и ССБ был равен 12, то к завершению исследования индивидуальная оценка у больных находилась в диапазоне от 0 до 6 баллов, а ССБ составил 1,9, уменьшившись на 84,2% (табл. 2, рис. 2). С учетом мнения ряда исследователей, согласно которому состояние можно квалифицировать как депрессивное при наличии у пациента 4 или 5-ти и более баллов по шкале Калгари, к концу лечения ципралексом только у 4 больных можно было говорить о признаках легкой

депрессии (у 3 пациентов — по 4 балла и в одном случае — 6 баллов). В остальных же 25 наблюдениях оценочный балл составлял от 1 до 3, то есть признаки депрессии отсутствовали и состояние пациентов можно было квалифицировать как ремиссионное. Признаки улучшения отчетливо выявлялись уже к 14-му дню лечения, к этому периоду ССБ снизился до 6,6 балла и редуцировался на 45,0% (при этом у 9 больных величина ССБ уже равнялся 3 баллам и ниже). К 28-му дню ССБ составлял 5,2 (снизившись сравнительно с начальным уровнем более чем вдвое — в 2,3 раза при редукции на 56,7%). На дальнейших этапах лечения антидепрессивная активность препарата не истощалась, сохранялась отчетливая тенденция к улучшению состояния больных, так что к 42-му дню лечения ССБ по шкале Калгари составлял 3,2 (с редукцией на 74,2%), к 56-му дню, к завершению исследования, — 1,9 балла (с редукцией на 84,2%).

Был проведен анализ тяжести и динамики депрессивного состояния по пункту G6 (Депрессия) субшкалы «Общих психопатологических синдромов» PANSS (не включались пункты G2, G3, ибо они наблюдались далеко не у каждого пациента) (рис. 3, табл. 3). К началу терапии ципралексом депрессия была оценена как «тяжелая» в 1 наблюдении, как «заметно выраженная» — в 19 наблюдениях, как «умеренно выраженная» — в 10 наблюдениях. ССБ выраженности депрессии по группе в целом составил 4,7. Уже к 14-му дню терапии ССБ снизился до 3,4, а его редукция в сопоставлении с исходным значением составила

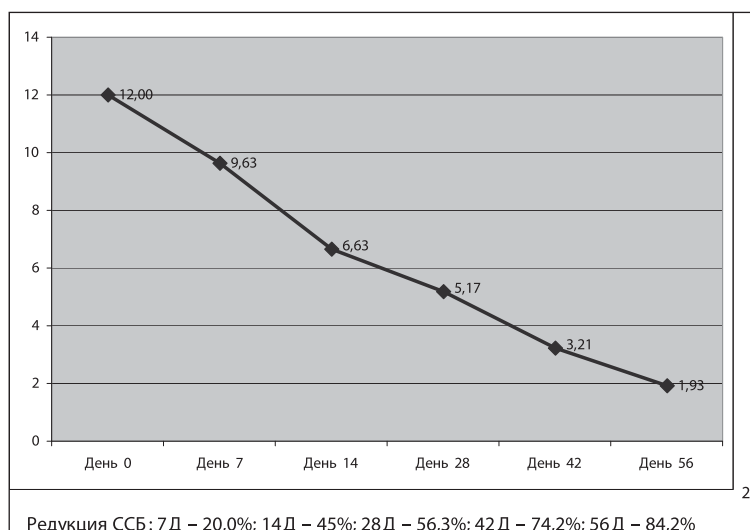


Рис. 2. Динамика тяжести постшизофренических депрессий на лечении терапией Ципралексом с учетом величины ССБ шкалы Калгари

27,7% (более чем на четверть), к 28-му дню ССБ уменьшился до 3 баллов (при редукции более чем на треть), к этому времени выраженность депрессивной симптоматики у 20 больных составляла 3 балла и ниже.

К завершению исследования ССБ был равен 1,7 балла, уменьшившись в 3 раза по сравнению с исходным. Индивидуальный анализ показал, что у 24 больных депрессивная симптоматика либо отсутствовала (16 наблюдений) либо оценивалась как «очень слабо выраженная» (2 балла по PANSS, то есть «сомнительная патология» — 8 наблюдений). Лишь у 5 больных можно было констатировать «слабую» степень выраженности симптомов депрессии (по 3 балла). Таким образом, с учетом

показателей пункта G6 по конечному результату у 24 пациентов можно было говорить о «значительном улучшении» депрессивного состояния, у 5 — об улучшении «умеренном».

Анализ динамики тревожного компонента депрессии, который наблюдался у 16 пациентов и существенно усиливал их страдание, по пункту G2 «Тревога» шкалы PANSS выявил отчетливо выраженные противотревожные свойства ципралекса (табл. 4).

Так, к началу терапии «выраженная степень» тревоги (5 баллов) наблюдалась у 1 пациента, «умеренная» (4 балла) — у 5 и «легкая» (3 балла) — у 10 пациентов; ССБ по группе в целом составил 3,4. Изменения в степени выраженности тревоги

Таблица 3
Динамика ССБ пункта G6 «Депрессия» по шкале PANSS

Параметры ССБ	Дни терапии					
	1	7	14	28	42	56
ССБ (абс. число)	4,7	4,2	3,4	3,0	2,3	1,7
Стандартное отклонение	0,53	0,85	1,04	1,08	0,97	0,78
Редукция ССБ, %		10,64	27,7	36,17	51,1	63,8

Таблица 4
Динамика ССБ пункта G2 «Тревога» по шкале PANSS

Параметры ССБ	Дни терапии					
	1	7	14	28	42	56
ССБ (абс. число)	3,4	3,1	2,5	2,1	1,4	1,3
Стандартное отклонение	0,63	0,68	0,73	0,72	0,63	0,60
Редукция ССБ, %		8,8	26,5	38,2	58,8	61,8

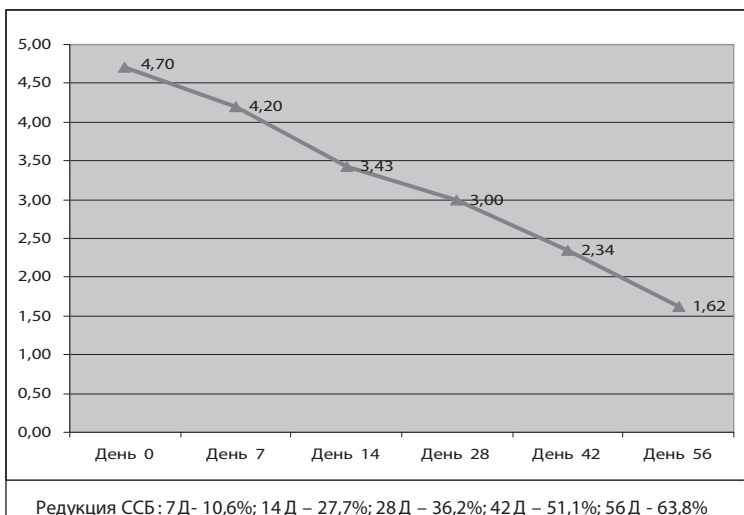


Рис. 3. Динамика тяжести постшизофренических депрессий на лечении Ципралексом по величине ССБ пункта G6 «Депрессия» шкалы PANSS

отмечались уже к 7-му дню лечения, более отчетливо — к 14-му дню, когда ССБ по группе в целом составил 2,5 балла (при редукции на 26,5%). К этому времени у половины больных отмечалась «минимальная степень» выраженности тревоги (2 балла — 7 наблюдений) или ее «отсутствие» (1 балл — 1 наблюдение). Эти пациенты отрицали наличие тревоги, и только активные расспросы помогали выявить отдельные ее проявления. У 6 из остальных 8 пациентов тревожная симптоматика сохранялась на уровне «легкой» степени выраженности (по 3 балла), и лишь в 2 наблюдениях отмечалась «умеренная» (4 балла — 1 наблюдение) и «выраженная» степень (5 баллов — 1 наблюдение) тревоги. К завершению исследования ССБ по группе в целом снизился до 1,3 (редукция на 61,8%), при этом только в 1 наблюдении выраженность тревоги сохранялась на уровне «слабой» степени выраженности (первоначально у данного больного выраженность тревожного состояния составляла 5 баллов), у 4 — других пациентов — на уровне «минимальной степени». В 11 наблюдениях к концу периода лечения ципралексом тревога не выявлялась.

За весь период исследования ни у одного из пациентов не наблюдалось появления новой продуктивной симптоматики или обострения позитивной симптоматики, уже изначально существующей в синдроме. Напротив, имевшие место продуктивные нарушения в виде бредовых идей преследования, ущерба и ипохондрических идей, уровень которых к началу терапии не превышал 3–5 баллов по шкале PANSS, и галлюцинаторной симптоматики (у одного больного), достигающей уровня выраженности 5 баллов по шкале PANSS, редуцировались к 14–28-му дням лечения. В процессе лечения редуцировались конгруэнтные депрессивному аффекту сверхценные идеи самообвинения, малоценности, обвинения, а также неврозоподобная симптоматика.

В научной литературе высказывается предположение о связи депрессивного и негативного симптомокомплексов [4], что в свою очередь ведет к обсуждению возможного антинегативного действия антидепрессантов. Проведенное нами исследование не позволяет высказать какие-либо суждения по данному вопросу, для этого необходим иной методологический подход к исследованию с формированием контрольных, сравнительных групп и дополнительных методических инструментов.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

При оценке клинической эффективности препарата особое внимание уделялось анализу нежелательных явлений (НЯ), которые возникали в ходе лечения эсциталопрамом в сочетании с антипсихотиками и регистрировались независимо от их причинно-следственной связи с препаратом исследования.

Оценка (НЯ) проводилась с использованием шкалы UKU с учетом их клинической характеристики, степени тяжести и длительности.

НЯ были выявлены у 16 из 30 больных (53,3%): у 6 из 9 мужчин и у 10 из 20 женщин, участвовавших в исследовании.

Следует учитывать, что у одного и того же больного могло наблюдаться более одного НЯ. Общее количество НЯ составило 34, то есть по 1,1 на больного по группе в целом или по 2,1 на больного среди имеющих их. У шести больных обнаружился 1 вид НЯ, в четырех наблюдениях — по 2 вида НЯ, еще в четырех случаях — по 3 вида НЯ и у двух больных выявлено по 4 вида нежелательных явлений. При этом тяжесть нежелательных явлений не превышала легкую степень выраженности, что позволило завершить проводимое исследование у 29 пациентов.

НЯ, которые возникали в ходе комбинированной терапии ципралексом и антипсихотиками, отличались разнообразием и были представлены по UKU 14 видами симптомов (табл. 5).

Наиболее частыми среди НЯ были головные боли (у 6 больных — 17,6%), нарушение сна (у 4 больных — 11,4%), тревога, тахикардия (по 3 больных — по 8,8%), нарушение концентрации внимания, сухость во рту и тремор (по 2 больных — по 5,9%). Остальные НЯ наблюдались в единичных случаях.

НЯ выявлялись на разных этапах терапии. Но наиболее часто они выявлялись уже с первых дней терапии, при этом у большинства больных эти явления были транзиторными, продолжаясь не более 1,5–2 недель. Лишь у 1 больного головная боль и седация сохранялись на протяжении всего периода терапии ципралексом при значительнезначительной степени их выраженности.

Анализ таких параметров, как клинические и биохимические показатели крови, динамика массы тела, показатели электрокардиографии, не обнаружил клинически значимых отклонений в течение всего периода терапии. В 6 случаях наблюдалось повышение веса от 3 до 5 кг, при этом

пациенты не жаловались на повышение аппетита. Из них у 2 пациентов речь шла о компенсации массы тела, потерянной во время предшествующего лечению периода депрессии. У других 4 пациентов вес до включения в исследование превышал нормальные показатели, что свидетельствовало о нарушении у них жирового обмена на фоне предшествующего лечения антипсихотиками.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование убедительно показало, что ципралекс (эсциталопрам) обладает высокой терапевтической активностью при лечении больных с «постшизофреническими» («постпсихотическими») депрессиями разной степени выраженности. Несомненным достоинством препарата является сбалансированный характер его действия, включающий собственно «тимолептический», антитревожный, стимулирующий эффекты, что позволяет использовать его при «постшизофренических» депрессиях, имеющих типологические отличия в клинических проявлениях.

Особенностью препарата является раннее наступление терапевтического эффекта, который отчетливо проявлялся

уже в первые две недели лечения, достигая значительной степени выраженности к 4-й неделе лечения и не истощаясь на дальнейших этапах его применения.

Учитывая сложность клинической структуры постшизофренических депрессий, а также существующие к настоящему времени тактики ведения больных шизофренией в постпсихотическом периоде с необходимостью использования в их терапии антипсихотических средств, немаловажным является успешное сочетание ципралекса с антипсихотическими препаратами, что позволяет избежать обострения психотической симптоматики, развития ранних рецидивов эндогенного заболевания.

Нежелательные явления на фоне комбинированной терапии ципралексом и антипсихотиками имели невысокую частоту развития, были минимальны по степени выраженности и в большинстве случаев транзиторны, не требовали изменения схемы терапии. Возможно, это связано с селективным действием эсциталопрама, отсутствием или слабовыраженной его способностью к связыванию с большинством известных рецепторов, в частности, с серотониновыми 5-HT_{1A}, 5-HT₂-рецепторами, D₁- и D₂-допаминовыми рецепторами, α_1 -, α_2 -, β -адренергическими, гистаминовыми

Таблица 5

Побочные эффекты, развившиеся у больных на лечении ципралексом

Группировка побочных эффектов по ИКУ	Психические побочные эффекты	Слабость	1	2,94%
		Тревога	3	8,8%
		Нарушение сна	4	11,8%
		Нарушение концентрации внимания	2	5,9%
	Неврологические побочные эффекты	Тремор	2	5,9%
	Автономные побочные эффекты	Сухость во рту	2	5,9%
		Тошнота/рвота	1	2,94%
		Запоры	1	2,94%
		Диарея	1	2,94%
		Нарушение зрения	1	2,94%
		Тахикардия	3	8,8%
	Прочие побочные эффекты	Увеличение веса	6	17,6%
		Снижение веса	1	2,94%
		Головные боли	6	17,6%
Всего		34	100%	

H₁-рецепторами, холинорецепторами, бензодиазепиновыми и опиоидными рецепторами. Следует при этом отметить, что ципралекс может быть успешно применен у больных, отягощенных соматическими заболеваниями, так как не вызывает обострения последних.

Таким образом, особенности спектра действия ципралекса позволяют эффективно

использовать его при лечении постшизофренических (постпсихотических) типологически разных депрессивных состояний. Быстрота наступления терапевтического эффекта, сохранение его на высоком уровне в ходе дальнейшей терапии, незначительная выраженность и транзиторный характер нежелательных явлений составляют несомненные преимущества препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрусенко М. П., Морозова М. А. Комбинированное использование антидепрессантов и нейролептиков при аффективных расстройствах и шизофрении: показания к назначению, побочные эффекты и осложнения // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2001. — Т. 3. — № 1. — С. 9.
2. Банщиков Ф. Р., Янушко М. Г. Влияние rispoleпта на аффективные нарушения при лечении обострений шизофрении // Рос. психiatr. журн. — 2003. — № 5. — С. 41–45.
3. Белкина А. А. Эффективность и переносимость комбинированной терапии антидепрессантами и нейролептиками при шизофрении и шизоаффективных расстройствах // Журн. неврол. и психiatr. им. С. С. Корсакова. — 2000. — № 11. — С. 60–65.
4. Иванов М. В., Банщиков Ф. Р., Мазо Г. Э. и др. Лечение Икселом постпсихотических депрессий у больных шизофренией // Обзорение психиатрии и медицинской психологии. В помощь практическому врачу. — 2000. — № 4. — С. 30–33.
5. Кинкулькина М. А. Терапия депрессивных нарушений, развивающихся у больных шизофренией после купирования острого психоза // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2007. — № 6. — Т. 9. — С. 25–28.
6. Кузьмичева О. Н. К проблеме постпсихотических депрессий при шизофрении // Эндогенная депрессия. — Иркутск, 1992. — Ч. 1–2. — С. 57–58.
7. Цукарзи Э. Э., Мосолов С. Н. Дифференцированная терапия постпсихотических депрессивных и депрессивно-бредовых состояний у больных шизоаффективным психозом // Аффективные и шизоаффективные психозы. Современное состояние проблемы. — М., 1998. — С. 395–403.
8. Шумская К. Н. Постшизофренические депрессии (психопатологические особенности и вопросы типологии, клиническое значение, терапевтические подходы): Автореф. дис.... канд. мед. наук. — М., 1999. — 24 с.
9. Addington D., Addigton J., Maticka-Tyndale E. et al. Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics // Schizophrenia Res. — 1992. -N 6. — P. 201–208
10. Ananth J., Chadirian A. M. Drug induced mood disorder // Int. Pharmacopsychiatry. — 1980. — V. 15. — P. 58–73.
11. Barnes N. R., Curson D. A., Liddle P. F., Patel M. The nature and prevalence of depression in chronic schizophrenic in-patients. // Br. J. Psychiatry. — 1989. — Vol. 154. — P. 486–491.
12. Fadda S., Muller C. La depression post-schizophrenique // Ann. Med. Psychol. — 1975. — Vol. 133, № 1. — P. 65–67.
13. Harrow M., Yonan C. A., Sands J. R. et al. Depression in schizophrenia: are neuroleptics, akinesia, or anhedonia involved? // Schizophr. Bull. — 1944. — Vol. 20. — P. 327–338.
14. Kayton L., Beck J., Koh D. Postpsychotic state convalescent environment and therapeutic relationship in schizophrenic outcome // Amer. J. Psychiat. — 1976. — V. 133. — № 11. — P. 1269–1274.
15. Knights A., Hirsch S. R. Revealed depression and drug treatment for schizophrenia // Arch. Gen. Psychiat. — 1981. — Vol. 38. — P. 806–811.
16. Lindenmayer J.-P., Kay S. R., Plutchik R. Multivantaged assessment of depression in schizophrenia // Psychiatr. Res. — 1992. — Vol. 42. — P. 199–207.
17. McGlashan T. H., Carpenter W. T. An investigation of the postpsychotic depressive syndrome // Am. J. Psychiat. — 1976. — Vol. 133. — P. 1144–1149.
18. Sarro Duenas R. M., Ramires M., Arranz B. et al. Cross-cultural adaptation and validation of the Spanish version of the Calgary depression scale for schizophrenia // Schizophr. Res. — 2004. — Vol. 68. — P. 349–355.

Абрамова Лилия Ивановна — ведущий научный сотрудник НЦПЗ РАМН, д. м. н., доктор медицинских наук; E-mail: L_Abramova@rambler.ru
 Арсеньева Татьяна Борисовна — заместитель главного врача ПБ № 14;
 Панова Наталья Львовна — врач ПБ № 14;
 Шведова Алла Константиновна — заведующая отделением ПБ № 14.

УДК 615.212.7 + 577.175.829 + 57.024

Экзорфины: возможное биологическое и клиническое значение

Дубынин В. А.

Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова



65

Экзорфины — это опиоидные фрагменты ряда белков пищи (глютеинов, соевых, Рубиско, казеинов). После образования в желудочно-кишечном тракте экзорфины способны проникать в кровоток и воздействовать на многие системы и органы, в том числе на ЦНС. Наиболее изученной группой экзорфинов являются бета-казоморфины молока. В экспериментах на животных обнаружено, что они оказывают острое (после однократного введения) и отсроченное (в результате хронического применения в раннем постнатальном периоде) влияние на тревожность, способность к обучению, материнско-детское взаимодействие. В обзоре проводится сравнительный анализ свойств и биологического значения бета-казоморфинов и других экзорфинов (рубисколинов, сойморфинов, геморфинов). Имеющиеся данные позволяют заключить, что в онтогенезе многих млекопитающих бета-казоморфины играют роль эволюционно запрограммированных адаптогенных факторов. Обсуждается важность учета их позитивного влияния на созревание мозга новорожденных и возможность использования фрагментов бета-казеинов в качестве пищевых добавок. Вместе с тем известны ситуации, когда экзорфины оказывают негативное воздействие на новорожденных и кормящих матерей.

Ключевые слова: экзорфины; бета-казоморфины; казеины; глютеины, опиоиды; поведение; тревожность; материнско-детское взаимодействие.

Exorphins are opioid fragments of some food proteins (glutens, soy-bean, Rubisco, caseins). After formation in gastrointestinal tract exorphins are capable to get into a blood flow and to influence many systems and organs, including on CNS. The most studied group of exorphins is a milk-derived beta-casomorphins. In animal experiments it is revealed that they exert sharp (after single administration) and delay (as a result of chronic application in early postnatal period) influence on anxiety, learning ability, infant-mother interaction. The review is devoted the comparative analysis of properties and biological value of beta-casomorphins and others exorphins (rubiscolins, soymorphins, hemorphins). The available data allow to conclude that in ontogeny of many mammals a beta-casomorphins play a role of evolutionary programmed adaptogenic factors. The necessity to take into account their positive contribution to newborn brain maturation and also the possibility of usage of beta-casein fragments as food additives are discussed. At the same time, the situations when exorphins demonstrate negative influence on newborn and nursing mothers are known.

Keywords: exorphins; beta-casomorphins; caseins; glutens; opioids; behavior; anxiety; infant-mother interaction.

Хотя с опиоидной системой мозга чаще всего ассоциируются анальгезия и формирование наркотической зависимости, она регулирует в ЦНС существенно более обширный круг функций: двигательную активность, тревожность, эмоциональные проявления, материнско-детское взаимодействие, нейроэндокринные и вегетативные процессы. Большинство влияний опиоидной системы развивается через специфические рецепторы мю- и дельта-типов; основным механизмом реализации эффектов является пресинаптическое торможение экзоцитоза других медиаторов — моноаминов, ацетилхолина, аминокислот [1; 12; 13]. Эндогенные лиганды опиоидных рецепторов представлены эндоморфинами (мю-селективными), энкефалинами и эндорфинами (связываются с рецепторами мю- и дельта-типов), динорфинами (более высокое сродство к каппа-рецепторам). Несмотря на разную рецепторную специфичность, все перечисленные соединения являются пептидами

и содержат на N-конце тирозин, а в 3-м либо 4-м положении — фенилаланин. Это объясняется высокой степенью гомологии генов, кодирующих места связывания мю-, дельта- и каппа-типов. Молекулы таких веществ как морфин и кодеин, не будучи пептидами, обладают конформацией, повторяющей все основные свойства энкефалинов, эндорфинов и эндоморфинов [2; 7].

Эндогенные опиоидные пептиды (за исключением относительно недавно описанных эндоморфинов) мало устойчивы к протеолизу, что делает практически невозможным их прямое клиническое применение. Для создания на основе энкефалинов и эндорфинов лекарственных препаратов необходимо придавать их молекулам дополнительную стабильность, например, путем введения в первичную структуру d-аминокислот (как это произошло в случае даларгина).

В 1979 году появилось первое сообщение о том, что опиоидные пептиды

обнаруживаются в гидролизатах пищевых белков [49]. В связи с «внешним» (по отношению к организму) происхождением эти пептиды были названы экзорфинами. Как правило, экзорфины обладают устойчивостью к протеолизу, что в ходе пищеварения не только приводит к их вырезанию из белков-предшественников, но также позволяет проникать из полости кишечника в кровь и проходить через гематоэнцефалический барьер. В представленной работе дана краткая характеристика основным группам экзорфинов растительного (фрагменты глютен, Рубиско и конглицинина) и животного (фрагменты казеинов и гемоглобина) происхождения. Имеющаяся в настоящее время информация позволяет утверждать, что присутствие экзорфинов в молекулах белков не случайно и является результатом определенных эволюционных процессов. Иными словами, экзорфинам присущи вполне конкретные биологические и физиологические функции. Данный факт важно учитывать, если мы хотим получить действительно полное представление о том, как питание влияет на организм человека, в том числе на работу нервной системы. Особенно это справедливо по отношению к раннему постнатальному периоду, когда материнское молоко является единственным значимым источником нутриентов, а большинство барьеров организма еще не до конца сформировано.

ЭКЗОРФИНЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Первым анализу на опиоидную активность был подвергнут гидролизат глютена пшеницы (глютены, как известно, составляют около трети белков многих злаков). В результате были выделены четыре пептида, названные экзорфинами А4, А5, В4 и В5 (см. табл.) [16]. Было показано, что они налоксонзависимо ослабляют вызванные электрической стимуляцией сокращения семьявыносящего протока мыши и, следовательно, дельта-селективны [49]. Под влиянием экзорфинов происходит ингибирование аденилатциклазы, а пероральное введение гидролизата глютена увеличивает время прохождения пищи через кишечник [37]. В случае экзорфина А5 выявлена способность ослаблять стрессвызванную анальгезию и оказывать анксиолитическое действие в дозах 100 и 300 мг/кг при пероральном введении мышам [39].

Экзорфины А4, А5, В4 и В5 получены пепсиновым перевариванием и не найдены

при действии на глютен других гастроинтестинальных ферментов. Вместе с тем эти пептиды обнаружены в продуктах гидролиза глютена протеазами, выделенными из грибов рода *Aspergillus* и сенной палочки *Bacillus subtilis*. Соответственно в кишечнике высвобождение экзорфинов может происходить благодаря совместным действиям пепсина и протеаз микроорганизмов [14; 16].

Еще один опиоидный фрагмент был получен пепсин-трипсин-химо трипсиновым расщеплением глютена и назван экзорфином С. Это соединение также обладает дельта-селективностью [15]. В дальнейшем были синтезированы аналоги экзорфина С, у которых производилась замена аминокислоты в 3-м положении. Показано, что пептид сохраняет опиоидные свойства, если 3-ю позицию занимает не только ароматический (фенилаланин, триптофан), но и алифатический (аланин, лейцин, изолейцин, валин) остаток. Отметим также относительно высокую устойчивость большинства глютенных экзорфинов к протеолизу, что обуславливается присутствием в их молекулах пролина, затрудняющего отщепление тирозина.

Другой группой экзорфинов растительного происхождения являются рубисколины [44]. Рубиско (D-рибулозо-1,5-бисфосфат карбоксилаза/оксигеназа) — ключевой фермент, обеспечивающий фиксацию углекислого газа в процессе фотосинтеза. В зеленых листьях его содержание достигает 50% от общего количества белка, что позволяет Рубиско в значимых количествах попадать в организм вместе с пищей (салат, шпинат, щавель и др.). Опиоидный участок находится в большой субъединице фермента, степень гомологии которой у разных видов растений очень высока. При протеолизе Рубиско образуются два основных фрагмента с опиоидными свойствами — рубисколин-5 и рубисколин-6. Показано, что они являются преимущественными агонистами дельта-рецепторов и относительно слабыми мю-агонистами [44].

Фрагменты Рубиско обладают антиноцицептивным действием, типичным для опиоидов. Рубисколин-5 и рубисколин-6 индуцируют снижение болевой чувствительности при пероральном введении мышам (первый — в дозе 300 мг/кг, второй — в дозе 100 мг/кг). Аналоги, лишенные пролина, такой способностью не обладают. Показано также, что внутрибрюшинное (10 мг/кг) и пероральное (100 мг/кг) введение рубисколина-6 оказывает на мышей анксиолитическое действие [18]. Эффекты пептида

блокируются предварительным применением дельта-антагониста налтриндола, а также D1-антагониста SCH23390.

Относительно недавно была описана еще одна группа растительных экзอร์финов — фрагменты бета-субъединицы главного белка семян сои конглицинина [29]. Они получили название сойморфины (см. табл.). опыты на подвздошной кишке морской свинки показали, что сойморфины относительно мю-селективны. Удлиненный с N-конца Ala-сойморфин-5 обладает меньшей опиоидной активностью, чем сойморфин-5. Обнаружено, что Ala-сойморфин-5 в ходе естественного пищеварения вырезается из белка-предшественника панкреатической эластазой. Далее под действием лейцин-аминопептидазы Ala-сойморфин-5 в значимом количестве превращается в сойморфин-5.

Сойморфины обладают более высокой, чем другие растительные экзорфины, анксиолитической активностью. При внутривенном введении в дозе 3 мг/кг они увеличивают время, проведенное экспериментальными животными на открытых рукавах крестообразного приподнятого лабиринта. При пероральном введении фрагменты конглицинина действуют аналогичным образом; минимальные эффективные дозы сойморфина-5 и сойморфина-6 в этом случае составили 10 мг/кг [29].

Каково биологическое значение экзорфинов растительного происхождения? По-видимому, присутствие опиоидных фрагментов в белках семян и листьев

является попыткой защититься от травоядных. Действительно, в ходе эволюции растений сформировались защитные лиганды, обладающие сродством к различным типам рецепторов животных и нарушающие многие функции их организма. В случае опиоидной системы такими соединениями, по-видимому, являются не только мю-агонисты морфин и кодеин, но также экзорфины.

Наиболее вероятной гипотеза о защитной роли растительных экзорфинов выглядит в случае рубисколинов (особенно если учесть, что Рубиско по своему происхождению гораздо старше, чем белки семян). Судя по всему, рубисколины возникли на Земле даже раньше, чем опиоидные рецепторы сухопутных позвоночных и их эндогенные лиганды. В начальный период выхода жизни на сушу основной группой травоядных были членистоногие, и формирование растительных экзорфинов происходило в первую очередь с учетом физиологии их организма. Интересно, что показана более высокая чувствительность таракана *Periplaneta americana* к введению рубисколинов по сравнению не только с казоморфинами и эндорфинами, но даже с морфином (тестировалось ослабление под действием препаратов защитной реакции, возникающей у насекомых в ответ на повышение температуры окружающей среды) [3].

Растительные экзорфины способны при пероральном применении влиять на поведение млекопитающих (лабораторных крыс и мышей). Однако эти влияния

Таблица

Первичная структура ряда эндогенных опиоидных пептидов, а также экзорфинов растительного и животного происхождения. Пояснения см. в тексте

Название	Первичная структура
Эндоморфин-1 Эндоморфин-2 Мет-энкефалин	Tyr-Pro-Trp-Phe-NH ₂ Tyr-Pro-Phe-Phe-NH ₂ Tyr-Gly-Gly-Phe-Met
Экзорфин А4 Экзорфин А5 Экзорфин В4 Экзорфин В5 Экзорфин С Рубисколин-5 Рубисколин-6 Сойморфин-5 Ala-сойморфин-5 Сойморфин-6	Gly-Tyr-Tyr-Pro Gly-Tyr-Tyr-Pro-Thr Tyr-Gly-Gly-Trp Tyr-Gly-Gly-Trp-Leu Tyr-Pro-Ile-Ser-Leu Tyr-Pro-Leu-Asp-Leu Tyr-Pro-Leu-Asp-Leu-Phe Tyr-Pro-Phe-Val-Val Ala-Tyr-Pro-Phe-Val-Val Tyr-Pro-Phe-Val-Val-Asn
Геморфин-4 LVV-геморфин-4 Геморфин-7 VV-геморфин-7 LVV-геморфин-7 Бета-казоморфин-7 (молоко коровы) Бета-казоморфин-7 (женское молоко) Бета-казоморфин-7 (морская свинка)	Tyr-Pro-Trp-Thr Leu-Val-Val-Tyr-Pro-Trp-Thr Tyr-Pro-Trp-Thr-Gln-Arg-Phe Val-Val-Tyr-Pro-Trp-Thr-Gln-Arg-Phe Leu-Val-Val-Tyr-Pro-Trp-Thr-Gln-Arg-Phe Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile Tyr-Pro-Phe-Val-Glu-Pro-Ile Tyr-Pro-Phe-Arg-Arg-Trp-Tyr

трудно назвать негативными, защитными; они, как правило, носят адаптогенную анксиолитическую направленность. Дело, по-видимому, в том, что в случае млекопитающих опиоидные фрагменты растительных белков «попадают в цель», которой нет у членистоногих и которая рассчитана на совершенно иные воздействия — регуляторные эффекты экзорфинов животного происхождения (прежде всего, казоморфинов).

ЭКЗОРФИНЫ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Начнем этот раздел с описания геморфинов, имеющих высокую степень сходства не только с эндоморфинами, но и с ангиотензином IV. Первый из геморфинов (геморфин-4) был идентифицирован при теоретическом анализе бета-цепи гемоглобинов [11]. В дальнейшем он и его удлиненные с С- и N-концов аналоги были обнаружены в плазме крови человека, экстрактах мозга быка, ликворе больных с цереброваскулярным кровотечением [17; 22]. Чаще всего описывается присутствие в различных тканях LVV-геморфина-7 и VV-геморфина-7 [45]. Образование геморфинов в организме происходит прежде всего за счет активности макрофагов [48].

Все геморфины обладают высоким сродством к опиоидным рецепторам мю-типа [25; 38]. Их физиологическую роль в организме связывают в первую очередь с ингибирующим влиянием на воспалительные процессы в зоне повреждения и гематомы. Обнаружено, что геморфин-7 налоксонзависимым образом ослабляет острые воспалительные ответы, вызываемые электростимуляцией периферических нервов, а также введением вещества Р [36].

Серьезное внимание привлекает способность геморфинов взаимодействовать с системой ангиотензинов. Показано, что геморфины могут инактивировать ангиотензинпревращающий фермент [47]. Для LVV-геморфина-7 выявлено связывание с рецепторами ангиотензина IV в ЦНС [23]. Поведенческие эффекты центрально вводимых LVV-геморфина-7 и ангиотензина IV (Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe) сходны и состоят в стимуляции памяти у нормальных животных и крыс, которым предварительно (как амнестический агент) вводился скополамин. Удаление трех аминокислот с N-конца молекулы LVV-геморфина-7 резко снижает аффинность к рецепторам ангиотензина IV [9].

Интересны также последствия центрального введения LVV-геморфина-4 — пептида, исходно названного спинорфином. Он оказывает обезболивающее и противовоспалительное действие, снимает вызванную ноцицептином аллодинию, ингибирует сокращения гладкой мускулатуры. Эффекты спинорфина во многом обусловлены тем, что пептид частично ингибирует энкефалиназы, аминопептидазы и дипептидил-аминопептидазу III [20].

Наиболее изученной группой экзорфинов животного происхождения являются казоморфины. Показано, что в результате переваривания молекул альфа-, бета- и каппа-казеинов могут образовываться десятки фрагментов, проявляющих нейротропную, иммуномодулирующую, антигипертензивную и другие виды активности [24; 27]. Многие из них благодаря эволюционному родству казеинов с коллагенами обогащены остатками пролина, что обуславливает высокую устойчивость к ферментативной деградации. Наибольшей опиоидной активностью в ряду фрагментов казеинов обладают бета-казоморфины — участки бета-казеинов, отличающиеся выраженным сродством к рецепторам мю-типа (см. табл.) [40].

В случае бета-казоморфинов наиболее очевидно, что первичная структура экзорфинов не просто случайно совпадает с присущей эндорфинам, но является результатом адаптивного эволюционного процесса. Уже достаточно давно высказана гипотеза о способности бета-казоморфинов регулировать деятельность и созревание различных систем организма новорожденных, питающихся материнским молоком [27; 41]. Показано, что в разные фазы лактации в женском молоке количество бета-казоморфинов может варьировать; пик их концентрации приходится на период молозива. Ко второму месяцу лактации содержание бета-казоморфинов в женском молоке стабилизируется и слабо меняется в течение дальнейшего вскармливания [21].

Здесь не приводится детальное описание физиологической активности бета-казоморфинов, поскольку этот вопрос рассмотрен в целом ряде наших работ и недавно опубликованной монографии [4; 5]. Следует тем не менее отметить, что бета-казоморфины трудно назвать высокоактивными опиоидными соединениями. Так, анальгетически эффективная при внутрибрюшинной инъекции крысам доза бета-казоморфина-7 молока коровы составляет 20 мг/кг, что почти на порядок выше,

чем в случае морфина. Вместе с тем проявляющие анксиолитическое действие дозы гептапептида ниже — 1–5 мг/кг. Такие количества уже вполне сопоставимы с «порциями» бета-казоморфинов, потребляемыми, например, новорожденным ребенком. Съедая в сутки около 2 г казеинов (500–700 мл молока), он тем самым вводит в свой организм не менее 20–25 мг фрагментов с потенциально опиоидными свойствами.

Обнаруженное в целом ряде экспериментов анксиолитическое и антидепрессантное влияние системно вводимого бета-казоморфина-7 типично для преимущественных мю-агонистов. Кроме того, на фоне применения гептапептида любая экспериментальная ситуация воспринимается животными как менее стрессогенная, что приводит к улучшению обучения с положительным (пищевым) подкреплением [4; 5].

При исследовании поведения детенышей крыс показано, что различные функциональные блоки ЦНС приобретают чувствительность к влиянию бета-казоморфинов в разное время. Анальгетическое действие бета-казоморфина-7 можно зарегистрировать уже в возрасте 14 дней; анксиолитические эффекты — с 28 дней; ослабление выраженности депрессивных проявлений — с 35 дней [4]. Особый интерес представляет влияние бета-казоморфина-7 на «детское», зависимое от матери поведение. Показано, что пептид вызывает рост стремления новорожденного находиться в контакте с самкой, причем эффект усиливается в ходе второй декады жизни. Следовательно, нервные центры, регулирующие «детское» поведение, обладают ранней и высокой чувствительностью к действию опиоидных пептидов пищевого происхождения [5].

Последствия потребления новорожденными некоторого избытка бета-казоморфинов моделировались и изучались в сериях с их хроническим внутрибрюшинным введением детенышам крыс. Введение осуществляли в 1–14, 10–23 либо 21–34-й дни жизни (доза 1 мг/кг/сутки). В результате были зарегистрированы эффекты, в целом аналогичные последствиям острого введения: у животных опытных групп наблюдалось снижение тревожности, рост исследовательской активности, ускорение выработки пищедобывательных навыков. Эффекты пептидов не ослабевали в течение длительного периода наблюдений (несколько недель и месяцев после последней инъекции), что может служить доказательством влияния бета-казоморфинов на процессы созревания нервной системы

новорожденных. Наиболее вероятные механизмы такого влияния, по-видимому, носят нейротрофический характер. При этом можно допустить прямое действие бета-казоморфинов (как факторов роста) на становление различных нейромедиаторных систем и /или принять, что пептиды изменяют эффекты «истинных» факторов роста нервов, управляющих развитием мозга [34; 35; 46].

Хотя полученные данные указывают на способность бета-казоморфинов регулировать процессы созревания мозга новорожденных, конкретные механизмы такого влияния остаются пока неизвестными. Судя по всему, наиболее чувствительным к хроническому действию опиоидов является онтогенез моноаминергических систем мозга [33; 42]. Ряд фактов позволяет говорить об увеличении плотности серотонинергических проекций в коре больших полушарий при повторных инъекциях бета-казоморфина-7 [5].

В особых сериях опытов исследовано влияние бета-казоморфинов на выраженность материнского поведения кормящих самок крыс. Показано, что введение бета-казоморфина снижает уровень родительской мотивации (эффект, характерный и для других опиоидов). Действие бета-казоморфина-7 было налоксонзависимым; укороченные с N-конца аналоги обладали значительно менее выраженной активностью. Полученные результаты свидетельствуют в пользу представлений о возможном вкладе опиоидных фрагментов казеинов, образуемых молочной железой лактирующей самки, в развитие нарушений материнского поведения [31]. Вместе с тем бета-казоморфины могут рассматриваться и как факторы, в норме ограничивающие избыточные проявления родительской мотивации [5].

ВОЗМОЖНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БЕТА- КАЗОМОРФИНОВ И ДРУГИХ ЭКЗОРФИНОВ

В литературе сосуществуют две противоположные точки зрения на физиологическое и клиническое значение бета-казоморфинов. Ряд исследователей считает их патогенетическими факторами, способными привести к серьезным нарушениям в работе организма новорожденных и кормящих матерей. Другими учеными развивается представление о желательности и даже необходимости присутствия бета-казоморфинов в пище. При этом опиоидные

фрагменты бета-казеинов рассматриваются в качестве соединений, регулирующих активность ряда органов (например, кишечника) и оказывающих нейромодуляторное действие, на фоне которого завершается созревание мозга детенышей.

Наличие определенных данных по связи бета-казоморфинов с аутизмом, диабетом, рядом сердечно-сосудистых изменений привело EFSA (Европейское агентство по стандартам пищевых продуктов — European Food Safety Authority) к необходимости специального рассмотрения этого вопроса. Соответствующий отчет, находящийся в свободном доступе на сайте агентства, завершается заключением об отсутствии четкой научной информации, подтверждающей участие бета-казоморфинов и сходных с ними пептидов в развитии перечисленных патологий [32].

Иначе, казалось бы, и быть не может: если эволюция млекопитающих привела к возникновению внутри казеинов опиоидных участков, то вряд ли эти участки заведомо вредны. Тем не менее не исключено, что бета-казоморфины все-таки способны при определенных условиях быть патогенетическими факторами. К таким условиям относятся гиперактивность и /или гиперчувствительность эндогенной опиоидной системы, нарушения переваривания и всасывания пептидных фрагментов в желудочно-кишечном тракте, снижение активности эндогенных пролинспецифических пептидаз [6; 8].

В норме, несмотря на это, гораздо более вероятной представляется позитивная адаптогенная роль бета-казоморфинов. Анализ первичной структуры казеинов показывает, что бета-казоморфины есть в коровьем и женском молоке [10; 30] и их в явном виде нет в молоке крысы, мыши, кролика. Иными словами, бета-казоморфины характерны для молока «выводковых» млекопитающих, рождающих детенышей с открытыми глазами, развитым слухом, относительно зрелыми двигательными системами (среди грызунов — морские свинки) [19]. В случае таких детенышей адаптивный смысл смягчения стрессогенного влияния окружающей среды, настройки нервной системы на более «экстравертный» уровень функционирования, а также увеличение стремления к контакту с матерью совершенно очевиден.

По нашему мнению, бета-казоморфины — весьма и весьма важный компонент питания новорожденных. Не исключено, что при их отсутствии (дефиците) в условиях

искусственного вскармливания могут наблюдаться негативные изменения состояния ребенка (в том числе отставленные, имеющие форму стабильного увеличения тревожности и депрессивных проявлений). Можно также предполагать, что при недостатке торможения в ЦНС (врожденные отклонения, родовые травмы, повышенное внутричерепное давление и т. п.) будет полезен дополнительный прием бета-казоморфинов — даже в случае полноценного питания материнским молоком. С большой вероятностью бета-казоморфины способны обеспечить некоторое снижение тревожности и защиту от психологических последствий стрессов и у взрослых. Источником соответствующих пищевых добавок при этом могут стать, например, гидролизаты природных казеинов.

Еще раз подчеркнем, что важно разграничивать последствия разового и хронического приема бета-казоморфинов. В первом случае наблюдается кратковременное усиление зависимости от матери, анксиолитические и антидепрессантные эффекты; во втором — нейротрофические перестройки, влекущие за собой отставленные адаптогенные изменения поведения. В целом негативное влияние бета-казоморфинов на новорожденных логично рассматривать лишь как фактор, который может способствовать развитию определенных патологий (в их числе, по-видимому, аутизм), но ни в коей мере единолично не определяет появление заболевания. С другой стороны, онтогенез мозга человека (так же, как, например, копытных) эволюционно предполагает получение с материнским молоком экзогенной опиоидной «поддержки». С учетом этого отрицательные последствия отсутствия (подчеркнем: именно отсутствия) бета-казоморфинов в питании новорожденных постепенно осознаются медиками и физиологами как особая и весьма значимая проблема.

Иная картина наблюдается в случае кормящих матерей, когда действительно можно говорить о серьезной патогенетической роли бета-казоморфинов. Материнский организм может подвергаться их действию во время выкармливания новорожденного. В этом случае бета-казеины, образовавшись в молочной железе, способны здесь же деградировать на составляющие пептиды, которые затем переносятся в кровоток матери и проникают в ее ЦНС [31]. Подтверждением служат сообщения о присутствии бета-казоморфинов в ликворе здоровых кормящих женщин, а также (в особенно

высокой концентрации) в ликворе женщин, страдающих послеродовой депрессией [26; 28]. В целом патологическое ослабление материнской мотивации может быть связано с нарушением работы молочных желез (развитием аномальной протеолитической активности), а также с индивидуально высокой чувствительностью опиоидной системы кормящей женщины к бета-казоморфинам.

Результаты наших исследований на животных указывают, что активирующим влиянием на родительское поведение (в случае его ослабления под действием как бета-казоморфинов, так и других факторов) обладает антагонист опиоидных рецепторов налоксон. Следовательно, целесообразно изучение возможностей применения налоксона в ситуациях развития материнской депрессии и анализ перспектив соответствующего расширения сферы его практического использования.

Если теперь вернуться к растительным экзорфинам, то важно еще раз подчеркнуть, что представление о них как факторах, возникших в целях защиты от поедания животными (прежде всего членистоногими), не лишено правдоподобия. Приняв эту гипотезу, можно ожидать, что употребление соответствующих белков в пищу способно вызвать целый ряд негативных эффектов. Во всяком случае в диетологии уже давно дискутируется проблема безглютеновых диет, причем не только по поводу целиакии, но и в связи с присутствием в составе молекул глютенов опиоидных фрагментов.

Растительные экзорфины, казалось бы, должны оказать свое защитное действие, нарушив те или иные функции мозга, в первую очередь в случае детенышей (с их незрелыми системами протеолиза и слабыми барьерами организма). Однако случилось так, что первичная структура растительных экзорфинов в значительной мере совпала с последовательностью бета-казоморфинов — пептидов, уже рекрутированных на роль регуляторных факторов в организме млекопитающих. В итоге оказывается, что фрагменты глютенов, Рубиско, конглицининов «попадают в цель», предназначенную для опиоидных фрагментов бета-казеинов, вызывая, хотя и слабее, снижение тревожности и улучшение обучения с положительным подкреплением, усиление стремления к контакту с матерью. Характерно, что такие изменения обнаружены нами не только после однократного, но и по-

сле хронического введения экзорфина С и рубисколина-5 детенышам крыс.

В связи со сказанным можно упомянуть еще одну гипотезу. Австралийские экологи Wadley и Martin (1993) предположили, что экзорфины сыграли важную роль в истории и становлении человеческого общества [43]. По их мнению, экзорфины растительного (зернового) происхождения, а также бета-казоморфины буквально «ворвались» в жизнь *Homo sapiens* в эпоху неолита, когда происходило становление сельского хозяйства. Около 10 тысяч лет назад люди в разных частях света начали сажать семена зерновых культур и селиться вокруг посевов, а также разводить скот для получения молока. Wadley и Martin предполагают, что экзорфины при этом выполнили и продолжают выполнять роль подкрепляющих факторов, которые: (1) поддерживают глютенно-казеиновую структуру потребления белков основной частью населения; (2) оказывают на человека постоянное нейротропное действие, знак которого в целом можно оценить как позитивный (снижение тревожности и агрессивности). По нашему мнению, эту гипотезу вряд ли стоит полностью принимать всерьез. Однако доля истины в ней есть. Так или иначе, экзорфины безусловно заслуживают того, чтобы их физиологическая активность продолжала изучаться, особенно в случае новорожденных.

Таким образом, работы с экзорфинами направлены на описание и анализ положения, в котором оказывается нервная система практически каждого ребенка, питающегося молоком с опиоидсодержащими казеинами либо не получающего такого молока (и тогда, возможно, потребляющего экзорфины с несколько иной первичной структурой из других источников). Последняя ситуация, естественно, возникает при кормлении детей заменителями материнского молока. Не исключено, что было бы полезным добавление необходимой порции «правильных» экзорфинов в рацион не получающих бета-казоморфины новорожденных. В любом случае само знание о возможных последствиях таких ситуаций полезно и позволяет внести важные штрихи в общую картину процессов, протекающих в нервной системе в раннем постнатальном периоде.

Работа поддержана грантом РФФИ № 08-04-01386.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беспалов А. Ю., Звартау Э. Э. Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов. — СПб.: Невский диалект, 2000. — 297 с.
2. Болдырев А. А., Ещенко Н. Д., Илюха В. А. и др. Нейрохимия. — М.: Дрофа. — 2009. — 398 с.
3. Грицай О. Б., Дубынин В. А., Беспалова Ж. Д. и др. Влияние ряда экзорфинов и эндорфинов на реакцию избегания таракана *Periplaneta americana*, возникающую в условиях повышенной температуры // Журн. эвол. физиол. и биохим. — 2009. — Т. 45, № 4. — С. 391–397.
4. Дубынин В. А., Ивлева Ю. А., Каменский А. А. Нейротропная активность опиоидных пептидов пищевого происхождения бета-казоморфинов // Успехи физиол. наук. — 2004. — Т. 35, № 1. — С. 83–101.
5. Дубынин В. А., Каменский А. А. Бета-казоморфины и их роль в регуляции поведения. — М.: КМК, 2010. — 306 с.
6. Михеева И. Г., Кост Н. В., Корнеева Е. В. и др. Влияние вида вскармливания на эндогенную опиоидную систему и психомоторное развитие детей первого года жизни // Вопр. детской диетол. — 2009. — Т. 7, № 3. — С. 5–11.
7. Сергеев П. В., Шимановский Н. Л., Петров В. А. Рецепторы физиологически активных веществ. — М.: Волгоград, 1999. — 640 с.
8. Соколов О. Ю., Кост Н. В., Андреева О. О. и др. Иммуноферментный анализ содержания бычьего бета-казоморфина-7 в моче детей с аутизмом // IV Рос. симпоз. «Белки и пептиды»: Тезисы докл. — Казань, 2009. — С. 221.
9. Albiston A., Pederson E., Burns P. et al. Attenuation of scopolamine-induced learning deficits by LVV-hemorphin-7 in rats in the passive avoidance and water maze paradigms // *Behav. Brain Res.* — 2004. — Vol. 154, № 1. — P. 239–243.
10. Brantl V. Novel opioid peptides derived from human beta-casein: human beta-casomorphins // *Eur. J. Pharmacol.* — 1984. — Vol. 106, № 1. — P. 213–214.
11. Brantl V., Gramsch C., Lottspeich F. et al. Novel opioid peptides derived from hemoglobin: hemorphins // *Eur. J. Pharmacol.* — 1986. — Vol. 125, № 2. — P. 309–310.
12. Britt J. P., McGehee D. S. Presynaptic opioid and nicotinic receptor modulation of dopamine overflow in the nucleus accumbens // *J. Neurosci.* — 2008. — Vol. 28, № 7. — P. 1672–1681.
13. Ford C. P., Mark G. P., Williams J. T. Properties and opioid inhibition of mesolimbic dopamine neurons vary according to target location // *J. Neurosci.* — 2006. — Vol. 26, № 10. — P. 2788–2797.
14. Fukudome S., Jinsmaa Y., Matsukawa T. et al. Release of opioid peptides, gluten exorphins by the action of pancreatic elastase // *FEBS Lett.* — 1997. — Vol. 412, № 3. — P. 475–479.
15. Fukudome S., Yoshikawa M. Gluten exorphin C. A novel opioid peptide derived from wheat gluten // *FEBS Lett.* — 1993. — Vol. 316, № 1. — P. 17–19.
16. Fukudome S., Yoshikawa M. Opioid peptides derived from wheat gluten: their isolation and characterization // *FEBS Lett.* — 1992. — Vol. 296, № 1. — P. 107–111.
17. Glamsta E. L., Meyerson B., Silberring J. et al. Isolation of a hemoglobin-derived opioid peptide from cerebrospinal fluid of patients with cerebrovascular bleedings // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1992. — Vol. 184, № 2. — P. 1060–1066.
18. Hirata H., Sonoda S., Agui S. et al. Rubiscolin-6, a delta opioid peptide derived from spinach Rubisco, has anxiolytic effect via activating sigma (1) and dopamine D (1) receptors // *Peptides.* — 2007. — Vol. 28, № 10. — P. 1998–2003.
19. Hall L., Laird J. E., Craig R. K. Nucleotide sequence determination of guinea-pig casein B mRNA reveals homology with bovine and rat alpha s1 caseins and conservation of the non-coding regions of the mRNA // *Biochem. J.* — 1984. — Vol. 222, № 3. — P. 561–570.
20. Honda M., Okutsu H., Matsuura T. et al. Spinorphin, an endogenous inhibitor of enkephalin-degrading enzymes, potentiates leu-enkephalin-induced anti-allodynic and antinociceptive effects in mice // *Jpn. J. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 87, № 4. — P. 261–267.
21. Jarmolowska B., Sidor K., Iwan M. et al. Changes of beta-casomorphin content in human milk during lactation // *Peptides.* — 2007. — Vol. 28, № 10. — P. 1982–1986.
22. Karelin A. A., Philippova M. M., Karelina E. V. et al. Isolation of endogenous hemorphin-related hemoglobin fragments from bovine brain // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1994. — Vol. 202, № 1. — P. 410–415.
23. Lee J., Chai S. Y., Mendelsohn F. A. et al. Potentiation of cholinergic transmission in the rat hippocampus by angiotensin IV and LVV-hemorphin-7 // *Neuropharmacology.* — 2001. — Vol. 40, № 4. — P. 618–623.
24. Lemieux L., Amiot J. High-performance liquid chromatography of casein hydrolysates phosphorylated and dephosphorylated. I. Peptide mapping. // *J. Chromatogr.* — 1990. — Vol. 2, № 2. — P. 299–321.
25. Liebmann C., Schrader U., Brantl V. Opioid receptor affinities of the blood-derived tetrapeptides hemorphin and cytochromorphin // *Eur. J. Pharmacol.* — 1989. — Vol. 166, № 3. — P. 523–526.
26. Lindstrom L. H., Nyberg F., Terenius L. et al. CSF and plasma beta-casomorphin-like opioid peptides in postpartum psychosis // *Am. J. Psychiatry.* — 1984. — Vol. 141, № 9. — P. 1059–1066.
27. Meisel H. Biochemical properties of regulatory peptides derived from milk proteins // *Biopolymers.* — 1997. — Vol. 43, № 2. — P. 119–128.
28. Nyberg F., Lindstrom L. H., Terenius L. Reduced beta-casein levels in milk samples from patients with postpartum psychosis // *Psychiatry.* — 1988. — Vol. 23, № 2. — P. 115–122.

29. *Ohinata K., Agui S., Yoshikawa M.* Soymorphins, novel mu opioid peptides derived from soy beta-conglycinin beta-subunit, have anxiolytic activities // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* — 2007. — Vol. 71, № 10. — P. 2618–2621.
30. *Pasi A., Mahler H., Lansel N. et al.* beta-Casomorphin-immunoreactivity in the brain stem of the human infant // *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* — 1993. — Vol. 80, № 3. — P. 305–322.
31. *Renlund S., Erlandsson I., Hellman U. et al.* Micropurification and amino acid sequence of beta-casomorphin-8 in milk from a woman with postpartum psychosis // *Peptides.* — 1993. — Vol. 14, № 6. — P. 1125–1132.
32. Review of potential health impact of beta-casomorphins and related peptides // *EFSA Scientific Reports.* — 2009. — Vol. 231. — p. 1–107.
33. *Robinson S. E., Maher J. R., Wallace M. J. et al.* Perinatal methadone exposure affects dopamine, norepinephrine, and serotonin in the weanling rat // *Neurotoxicol. Teratol.* — 1997. — Vol. 19, № 4. — P. 295–303.
34. *Sakaguchi M., Fujimori T., Satoh T. et al.* Effects of opioids on neuronal survival in culture of embryonic chick dorsal root ganglion neurons // *Neurosci. Lett.* — 1999. — Vol. 262, № 1. — P. 17–20.
35. *Sakaguchi M., Murayama K., Yabe K. et al.* Beta-casomorphin-5 stimulates neurite outgrowth in a mouse neuroblastoma cell line (Neuro-2a) // *Neurosci Lett.* — 1998. — Vol. 251, № 2. — P. 97–100.
36. *Sanderson K., Nyberg F., Khalil Z.* Modulation of peripheral inflammation by locally administered hemorphin-7 // *Inflamm. Res.* — 1998. — Vol. 47, № 2. — P. 49–55.
37. *Schusdziarra V., Henrichs I., Holland A. et al.* Evidence for an effect of exorphins on plasma insulin and glucagon levels in dogs // *Diabetes.* — 1981. — Vol. 30, № 4. — P. 362–364.
38. *Szikra J., Benyhe S., Orosz G. et al.* Radioligand binding properties of VV-hemorphin 7, an atypical opioid peptide // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2001. — Vol. 281, № 3. — P. 670–677.
39. *Takahashi M., Fukunaga H., Kaneto H. et al.* Behavioral and pharmacological studies on gluten exorphin A5, a newly isolated bioactive food protein fragment, in mice // *Jpn. J. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 84, № 3. — P. 259–265.
40. *Teschemacher H., Koch G., Brantl V.* Milk protein-derived opioid receptor ligands // *Biopolymers.* — 1997. — Vol. 43, № 2. — p. 99–117.
41. *Umbach M., Teschemacher H., Praetorius K. et al.* Demonstration of a beta-casomorphin immunoreactive material in the plasma of newborn calves after milk intake // *Regul. Pept.* — 1985. — Vol. 7, № 2. — P. 223–230.
42. *Vathy I., Rimanoczy A., Eaton R. C. et al.* Sex dimorphic alterations in postnatal brain catecholamines after gestational morphine // *Brain Res. Bull.* — 1995. — Vol. 36, № 2. — P. 185–193.
43. *Wadley G., Martin A.* The origins of agriculture: a biological perspective and new hypothesis // *Austral. Biologist.* — 1993. — Vol. 6, № 1. — P. 96–105.
44. *Yang S., Yunden J., Sonoda S. et al.* Rubiscolin, a delta selective opioid peptide derived from plant Rubisco // *FEBS Lett.* — 2001. — Vol. 509, № 2. — P. 213–217.
45. *Yatskin O. N., Philippova M. M., Blishchenko E. Yu. et al.* LVV- and VV-hemorphins: comparative levels in rat tissues // *FEBS Lett.* — 1998. — Vol. 428, № 3. — P. 286–290.
46. *Zagon I. S., Verderame M. F., Allen S. S. et al.* Cloning, sequencing, chromosomal location, and function of cDNAs encoding an opioid growth factor receptor (OGFr) in humans // *Brain Res.* — 2000. — Vol. 856, № 1–2. — P. 75–83.
47. *Zhao Q., Piot J. M.* Investigation of inhibition angiotensin-converting enzyme (ACE) activity and opioid activity of two hemorphins, LVV-hemorphin-5 and VV-hemorphin-5, isolated from a defined peptic hydrolysate of bovine hemoglobin // *Neuropeptides.* — 1997. — Vol. 31, № 2. — P. 147–153.
48. *Zhao Q., Garreau I., Sannier F. et al.* Opioid peptides derived from hemoglobin: hemorphins // *Biopolymers.* — 1997. — Vol. 43, № 2. — P. 75–98.
49. *Zioudrou C., Streaty R. A., Klee W. A.* Opioid peptides derived from food proteins. The exorphins // *J. Biol. Chem.* — 1979. — Vol. 254, № 7. — P. 2446–2449.

Дубынин Вячеслав Альбертович — д. б. н., профессор кафедры физиологии человека и животных; Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова

E-mail: dva-msu@yandex.ru

УДК 61 (09): 616.89

Психопатологические расстройства, характерные для шизофрении, в «Душевных болезнях» (1834) П. А. Бутковского

Двирский А. Е.

Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского, Симферополь,
Крым, Украина

74

Одним из основоположников психиатрии в России, автором первого руководства по психиатрии «Душевные болезни» (1834) является профессор П. А. Бутковский. Он впервые в 1834 году ввел преподавание душевных болезней в Харьковском университете. П. А. Бутковский внес значительный вклад в описание психопатологических расстройств при ряде заболеваний, которые соответствуют современному диагнозу шизофрении.

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

By the founder of psychiatry in Russia is the author of the first guidance on the psychiatry «Mental Diseases» (1834) the professor of Kharkov university P. A. Butkovsky. He first taught from 1834 year mental diseases in the Kharkov university during 10 years. P. A. Butkovsky brought in considerable contribution to description of psychopathologic disorders at the row of diseases which correspond to schizophrenia.

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

Имя П. А. Бутковского до самого последнего времени оставалось почти неизвестным современным российским психиатрам. Между тем профессор П. А. Бутковский впервые с 1834 года в течение 10 лет преподавал психиатрию в Харьковском университете и был автором первого в России руководства «Душевные болезни». Однако при изложении истории развития учения о шизофрении его имя почти не упоминается, так же как его вклад в развитие отечественной психиатрии как первого университетского преподавателя и автора первого руководства по психиатрии [9]. Причиной тому в значительной мере явились критические отзывы непрофессиональных рецензентов [7; 8; 20] на «Душевные болезни» П. А. Бутковского [2], которые, даже не имея медицинского образования, обвиняли автора в сложности классификации душевных болезней и несостоятельности его естественнонаучных взглядов.

В последующем П. П. Малиновский [14] и И. М. Балинский [1] относились к П. А. Бутковскому как к автору, препятствующему признанию их приоритета в развитии психиатрии в России. В 1847 году П. П. Малиновский [14] в монографии «Помешательство, описанное так, как оно является врачу в практике» с пренебрежением отзываясь о систематиках помешательства, предложенными различными авторами: «У французских, английских, итальянских и немецких писателей встречается множество делений и подразделений помешательства». К их числу он относил Киаруджи, Гейнрота, Эскироля и Бутковского. В «Лекциях по психиатрии», опубликованных

в 1859 году, И. М. Балинский [1] вообще не упоминает имени П. А. Бутковского.

Л. А. Прозоров [18] в 1914 году первым привлек внимание к «начальному периоду русской психиатрии», указав, что в 1832 году П. А. Бутковский защитил докторскую диссертацию по психиатрии, а в 1834 году опубликовал первый в России учебник психиатрии. Автор дал позитивную оценку «Душевным болезням» П. А. Бутковского. В последующем Ю. В. Каннабих [13], Т. И. Юдин [28] и Н. Н. Тимофеев [25] подвергали руководство незаслуженной критике, частично повторяя замечания первых рецензентов, но не приводя собственного серьезного анализа «Душевных болезней» П. А. Бутковского [2]. В монографии «История психиатрии» Ю. В. Каннабих [13] посвятил неполных шесть строк анализу первого руководства по психиатрии «Душевных болезней» П. А. Бутковского [2]. При этом нельзя не отметить, что структура монографии Ю. В. Каннабиха не имеет существенных различий с главой «Исторические сведения о душевных болезнях» в «Душевных болезнях» П. А. Бутковского [2].

Начиная с середины XX столетия, А. О. Эдельштейн [27], М. О. Гуревич [5], И. Ф. Случевский [22], Д. Д. Федотов, [26], Г. В. Морозов [16], Н. М. Жариков [11], а также А. Е. Двирский и С. С. Яновский [9] отмечали вклад П. А. Бутковского в клиническую психиатрию и его приоритет как первого университетского преподавателя психиатрии в России.

Петр Александрович Бутковский родился в 1801 году в семье священника.

После окончания в Харьковской греко-латинской коллегии с 1818 по 1823 год он обучался в Санкт-Петербургской медико-хирургической академии. В последующие 10 лет П. А. Бутковский успешно служил военным врачом в войсковых частях и госпиталях, расположенных на территории нынешней Финляндии. В свободное от службы время он занимался врачебной практикой среди населения. В этот период у него проявился глубокий интерес к изучению психиатрии.

В феврале 1830 года штаб-лекарь П. А. Бутковский обратился в конференцию медико-хирургической академии в Санкт-Петербурге с просьбой о публичной защите диссертации «О нарушениях психической жизни вообще» на латинском языке. Ее содержание соответствовало общей психиатрии. Диссертация была рассмотрена на конференции лишь 3 декабря 1832 года. П. А. Бутковскому была присвоена ученая степень доктора медицины по специальности психиатрия, а 24 декабря 1832 года она была подтверждена в Гельсингфорском университете в г. Або (ныне г. Тарту). Это открывало более широкие возможности научной карьеры в России [28].

В 1833 году П. А. Бутковский оставил военную службу и начал готовить к изданию руководство по психиатрии. В середине 1834 года он опубликовал свой труд под названием «Душевные болезни, изложенные сообразно началам нынешнего учения психиатрии, в общем и частном, теоретическом и практическом содержании» [2]. Объем руководства, состоящего из двух частей, насчитывал 318 страниц. Впервые в мировой психиатрии П. А. Бутковский употребил в названии руководства термин «психиатрия», предложенный в 1803 году Йоганом Христианом Рейлем [40]. 15 ноября 1834 года П. А. Бутковский был утвержден ординарным профессором Харьковского университета по кафедре хирургии и душевных болезней, где он преподавал в течение 10 лет. До конца жизни он перерабатывал и готовил к печати второе издание «Душевных болезней». Умер П. А. Бутковский 21 ноября 1844 года [9].

В «Предупреждении» к «Душевным болезням» П. А. Бутковский [2] отмечал, что развитие психиатрии задерживалось тем, что в течение нескольких столетий «психопатология преподавалась по догмам метафизики». Его не удовлетворяло разграничение душевных болезней, принятое в начале XIX столетия, когда «все формы сих болезней описывались под названием меланхолии и бешенства». Он с сожалением

отмечал отставание России в развитии психиатрии и отсутствие учебника душевных болезней. Автор призывал с состраданием относиться к душевнобольным, «к несчастным страдальцам... не заключая сих несчастных творений, как преступников, в подвалы, темницы». Возбужденных больных он рекомендовал оставлять свободными, так как раздражение «от насилия» приводит к чрезмерному возбуждению.

П. А. Бутковский [2] первым выделил общую и частную психиатрию, что отмечено уже в названии руководства. Первая часть «Душевных болезней» посвящена общей психиатрии. В главе «О жизни вообще» автор изложил свои естественнонаучные воззрения, важные для понимания причин происхождения и развития психических заболеваний. «...Природа, находящаяся в беспрестанном движении... обнаруживается самодвижимым орудием (организмом)» (ч. I, с. 1), — писал он. Свои научные воззрения ему приходилось прикрывать рассуждениями о Боге, о душе [9].

П. А. Бутковский с сожалением отмечал, что сведения о химическом составе, структуре и функциях мозга человека недостаточны для познания природы душевных болезней. Автор указывал на роль эволюции в формировании головного мозга: «Человеческий мозг, как чистейшее и прекраснейшее изображение органической природы, представляет в себе и высочайшее пластическое произведение» (ч. I, с. 17). Спустя 33 года в близких выражениях об этом писал



Г. Модзли [15]: «Ум есть последнее, высшее, самое совершенное проявление развития природы, и поэтому он должен быть самым последним, самым сложным и самым трудным предметом человеческого изучения... Для успеха такого изучения необходимо более полное развитие других наук» (с. 29).

При описании душевных расстройств П. А. Бутковский [2] первым указал на важность психологических представлений о нормальных душевных проявлениях при изложении общей психиатрии. Он рассматривал ощущения как источник и основу познания: «Все впечатления, действующие посредством органов чувств, все идеи, рождающиеся в нас, оставляют следы свои в памяти, которая имеет тесную связь с органическим существом мозга» (ч. I, с. 16). Взаимосвязь ощущений и понятий П. А. Бутковским представлена так [2]: «Все, что ощущено чувствами, приводится в какой-либо вид или образ, соответствующий понятиям» (ч. I, с. 10). Мыслительный процесс как сочетание идей, по мнению автора, «зависит от того, что существующие прежде или последующие ряды впечатлений оставлены в органическом существе мозга... Когда душа обращает внимание на какой-либо вид, то все эти черты его обнаруживаются в припоминании» (ч. I, с. 17). С помощью ума или размышления «испытывается все ощущаемое чувствами и приведенное в некоторый образ. Способность эта сопровождается памятью» (ч. I, с. 10). Под волей автор понимает «произвольную способность души, посредством которой она стремится совершить что-либо в соответствии с предполагаемым результатом» (ч. I, с. 11).

П. А. Бутковский [2] на 11 лет раньше, чем В. Гризингер [6], указывал, что «мозг составляет главный орган всех умственных способностей и действий, а при душевной болезни поражается преимущественно орган умственной сферы мозг» (ч. I, с. 15). Он дал четкие определения душевного здоровья и болезни. Душевым здоровьем П. А. Бутковский [2] называл ту гармонию душевных явлений или то состояние душевной жизни, в котором человек свободно владеет «всеми отправлениями и действиями души» (ч. I, с. 25). Из определения психического здоровья автор выводил определение душевной болезни: «Болезнь душевная есть то состояние, при котором теряется... владычество над всеми или над некоторыми только отправлениями психической жизни... При всяком душевном страдании внутренне расстроились... ум, воображение, память, сила чувствования и вожделения...

поражается гармония духовной жизни» (ч. I, с. 25). «Патогномонический признак всех душевных расстройств... состоит в неправильности силы суждения, в ложном чувствовании и порочном стремлении желательной силы» (ч. I, с. 33). Очевидно, последняя формулировка патогномонических признаков при душевных болезнях была сформулирована П. А. Бутковским [2] на основе анализа описанных им психозов, значительная часть которых относится в настоящее время к шизофрении [9].

Автор отграничивал помешательство от психических расстройств при инфекционных заболеваниях, алкогольном делирии, опьянении алкогольным или от «одурманивающих средств». Он подчеркивал, что «нельзя называть безумными, кои подвергаются бреду в горячках, безумствуют от вина, одуряющих средств... хотя они и лишаются на несколько часов употребления свободы и самоведения» (ч. I, с. 26). В этих состояниях П. А. Бутковский [2] рекомендовал называть больных «безумствующими». К больным помешательством он относил только тех, которые подвергаются долговременной «потере самоведения и свободного назначения и бред произведен не скоропреходящими влияниями» (ч. I, с. 26).

В главе «Явления в душевных болезнях вообще» при описании расстройств восприятий П. А. Бутковский [2] писал: «Обманы чувств (*hallucinaciones*) случаются почти при всех формах психических болезней и распространяются либо на все чувства вместе, либо на одно какое-нибудь». Слуховые галлюцинации — «частейшее явление у этих больных... Больные часто слышат голоса... ведут переговоры. Они приписывают тон сих голосов своим родственникам, друзьям, соседям или неприятелям, разговаривают с ними с веселостью, нежностью, содроганием или состраданием и слышат эти голоса с высоты, сквозь стену, под лом, преследуют их» (ч. I, с. 46, 47). Автор отмечал, что галлюцинации вкуса и запаха реже наблюдаются у душевнобольных. Среди зрительных галлюцинаций П. А. Бутковский [2] первым описывал такие, когда «показывают страдающим субъектам предметы, которые... находятся вне сферы их зрения» (ч. I, с. 46). В последующем E. Bleuler [30] назвал галлюцинаторные образы локализацией с за пределами «чувственного поля» экстракампинными галлюцинациями и отметил их специфичность для шизофрении.

П. А. Бутковский [2] первым описывал иллюзии ложного узнавания. В этих случаях больные «не узнают ни родственников,

ни друзей, даже почитают их посторонними... и, напротив, в незнакомых находят родителей, друзей или приятелей» (ч. I, с. 46). В этих клинических проявлениях, выражающихся в нарушении идентификации людей, легко обнаруживаются два варианта симптома Капгра, которые J. Vie [43] в 1930 году обозначил как симптом положительного и отрицательного двойника. Этот симптом наблюдается в рамках парафренного синдрома при шизофрении [23], а также при синдроме инсценировки при рекуррентной шизофрении [24].

П. А. Бутковский [2] описывал расстройства мышления, при которых больные «забывают все прочие обязанности и предаются умственным напряжениям. Такой субъект становится развязным, представляется глубокомысленным» (ч. II, с. 51). Эти расстройства мышления, по утверждению Л. Б. Дубницкого [10], Th. Ziehen [42] в 1924 году обозначил как симптом «метафизической или философической интоксикации», который наблюдается при шизофрении [24].

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

При *бешенстве* [7] П. А. Бутковский [2] впервые выделял психопатологические нарушения, при которых «чувствования, мысли и склонности обнаруживаются без связи и порядка» (ч. II, с. 4). Эти психопатологические расстройства соответствуют понятию интрапсихической атаксии, которое в 1909 году ввел E. Stransky [41] для характеристики раннего слабоумия.

Вслед за Ф. Пинелем [17] и Haslam [34] П. А. Бутковский [2] выделял отдельные клинические проявления синдрома психического автоматизма. Автор указывал, что «многие

уверяют, что непреодолимая сила владеет их умом» (ч. II, с. 104), что соответствует идеаторному варианту психического автоматизма. Эти и другие проявления психического автоматизма детально описаны в 1890 году В. Х. Кандинским [12]. Синдром психического автоматизма наблюдается в основном при параноидной шизофрении [24].

Парафренный бред П. А. Бутковский [2] описал при изложении *дурачества*, которое соответствует парафрении. Автор представил красочные описания парафренного синдрома [9]. У этих больных наблюдается «возбуждение умственных сил с превратностью суждений о самом себе, с ложным присвоением высокого сана... Больные представляют себя императором, королем, кардиналом, генералом, миллионером». Говоря об одеянии больных *дурачеством*, П. А. Бутковский [2] подчеркивал: «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). E. Kraepelin [38], а в последующем В. А. Гиляровский [3] рассматривали парафрению в качестве особой формы шизофрении.

Почти на 40 лет раньше, чем K. Kahlbaum [37], П. А. Бутковский [2] представил симптомы люцидной кататонии в сочетании с каталепсией, описав состояние *бездейственного равнодушия*. «Больной делается совершенно бездейственным, лежит целый день в постели, совершенно не шевелится, ничего не говорит, хотя и находится в памяти. Он не выявляет никаких желаний и побуждений, никакие увещания, никакие просьбы, никакие угрозы не трогают его и не возбуждают к какой-либо деятельности: он не может желать ничего, не противится ничему и может быть сгибаем подобно свинцу» (ч. II, с. 152, 153).

В 1834 году П. А. Бутковский [2] под названием *иступления* выделил снопоподобное состояние, соответствующее онейроидному синдрому, который рассматривается в рамках рекуррентной шизофрении [9]. Описывая это состояние, автор указывал, что для больного характерно «неощущение окружающих и действующих на больного предметов, чрезвычайная привязанность к предметам своей фантазии, признаки, являющиеся чувствам в ложных видах, содержаниях и отношениях;... живость, чрезмерное напряжение несвободных воображений» (ч. II, с. 83, 84).

«Сонное состояние сменяется созерцаниями внешнего мира... 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 оногo только сбивчивое воспоминание главных моментов болезненного состояния, так, как бы после настоящего сновидения, которое явственным образом нельзя припомнить» (т. II, с. 86, 87).

Описания сонного состояния, соответствующие онейроидным расстройствам сознания, П. А. Бутковский [2] сделал уже после W. Cullen [32], который впервые их выделил в 1777 году под названием ониродинии, или состояния сноподобного помрачения сознания. В связи с этим нельзя согласиться с историей описания онейроидного состояния в изложении Л. Л. Рохлина [19] и С. Т. Стоянова [22]. В 1967 году Л. Л. Рохлин [19] отмечал, что впервые его описал в 1923 году Л. М. Розенштейн, а в 1924 году — W. Mayer-Gross. В 1968 году С. Т. Стоянов [22] указывал, что первым онейроидные состояния выделил Байарже в 1843 году, а в 1845 году их описывал В. Грингер. Наиболее детально клиника онейроидных расстройств сознания представлена в самоописаниях В. Х. Кандинского [12].

Выделенная П. А. Бутковским [2] *глупость* соответствует простой форме шизофрении [9; 21]. Основным расстройством при *глупости* является «ослабление мозга и упадок отправлений его... мыслительная способность... 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». Больные, страдающие *глупостью*, «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).

Впервые отмеченное П. А. Бутковским [2] снижение мыслительной энергии

при *глупости*, соответствующей простой форме шизофрении, в последующем определялось в качестве основного симптома шизофрении. W. Mayer-Gross [39] квалифицировал его как «обеднение психической импульсации», J. Berze [29] — как гипотонию сознания, H. Gruhle [33] — как расстройство побуждений, а W. Janzarik [35] рассматривал его в качестве «динамического опустошения». В значительной мере представления П. А. Бутковского [2] о роли снижения мыслительных способностей в развитии глупости соответствуют концепции K. Conrad [31] о редукции энергетического потенциала у больных шизофренией, представленной в 1958 году. В. А. Гиляровский [4] в 1941 году указывал на важную роль в патогенезе шизофрении нарушения познавательной деятельности в целом, а также ее «самых начальных звеньев».

В 1834 году П. А. Бутковский [2] впервые представил нозологические принципы в психиатрии, опередив почти на 30 лет K. Kahlbaum [36]. В главе «Носология душевных болезней» автор подчеркивал: «Душевные болезни, так же как и телесные, имеют свои предвестники, свое течение, свои переходы и исходы» (ч. I, с. 63, 64). Дебют душевных заболеваний П. А. Бутковский [2] рассматривал не только во взаимосвязи с темпом, скоростью и силой воздействия экзогенного фактора, но и учитывал индивидуальные особенности личности. Он отмечал, что начало помешательства проявляется иногда внезапно, когда оно вызывается сильнодействующими причинами. Нередко образованию болезни предшествуют «господствующие идеи», которые определяют «разные замыслы». До начала заболевания «часто также изменяются привычки, склонности, чувствования и страсти».

Таким образом, профессор П. А. Бутковский по праву может считаться одним из основоположников психиатрии в России. Он является автором первого руководства по психиатрии «Душевные болезни», опубликованного в 1834 году. П. А. Бутковский первым указал на значение психологии при изложении общей психиатрии и представил описания психопатологических расстройств при ряде заболеваний, которые соответствуют шизофрении в современном понимании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балинский И. М. Лекции по психиатрии/ Под ред. Н. И. Бондарева и Н. Н. Тимофеева. — Птб., 1859. — Медгиз, Ленинградское отделение, 1958. — 215 с.
2. 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.

3. *Гиляровский В. А.* Психиатрия: Руководство для врачей и студентов. — Изд. 3-е. — М. —Л.: Медгиз, 1938. — 774 с.
4. *Гиляровский В. А.* К вопросу о шизофреническом мышлении // Труды Центрального института психиатрии психиатрии. Т. 2. — М., 1941. — С. 78–89.
5. *Гуревич М. О.* Психиатрия. — М.: Медгиз, 1949. — 502 с.
6. *Гризингер В.* Душевные болезни (1845): Пер. со 2-го нем. изд. — Петербург, 1867. — 610 с.
7. *Грум К.* Положения к работам по психиатрии в связи с выходом в свет книги П. Бутковского «Душевные болезни» // Друг здравия. — 1834. — № 37. — С. 209–210.
8. *Грум К.* Рецензия на сочинение д-ра Петра Бутковского «Душевные болезни» // Друг здравия. — 1835. — № 6. — С. 47–48.
9. *Двирский А. Е., Яновский С. С.* П. А. Бутковский — основоположник психиатрии славянских стран и его «Душевные болезни». — Симферополь: Таврия, 2001. — 208 с.
10. *Дубницкий Л. Б.* Состояние «метафизической интоксикации» при юношеской шизофрении // Мед. реф журн. — Раздел XIV, 1977. — № 4. — С. 1–12.
11. *Жариков Н. М.* Развитие психиатрической помощи и преподавание психиатрии // Жариков Н. М., Урсова Л. Г., Хритинин Д. Ф. Психиатрия: Учебник. — М.: Медицина, 1989. — С. 24–40.
12. *Кандинский В. Х.* О псевдогаллюцинациях. Критико-клинический этюд. — СПб.: Изд-е Е. К. Кандинской, 1890. — 164 с.
13. *Каннабих Ю. В.* История психиатрии. — М.: Госмедиздат, 1928. — 520 с.
14. *Малиновский П. П.* Помешательство, описанное так, как оно является врачу в практике (1847). — М.: Медгиз, 1960. — 215 с.
15. *Модзли Г. (Маудзли Г.)* Физиология и патология души (1867)/Пер. с англ. — СПб., 1871. — 525 с.
16. *Морозов Г. В.* Введение. Предмет психиатрии: Руководство по психиатрии. — М.: Медицина, 1988. — Т. 1. — С. 11–24.
17. *Пинель Ф.* Врачебно-философское начертание душевных болезней (1809)/Пер. со 2-го франц. издания. — М., 1828. — 338 с.
18. *Прозоров Л. А.* Первые русские учебники психиатрии // Современ. психиатрия. — 1914. — Т. VIII, № 12. — С. 922–939.
19. *Рохлин Р. Р.* Очерки психиатрии/Под ред. проф. Д. Д. Федотова. — М., 1967. — 390 с.
20. *Сенковский О. И.* Душевные болезни. По поводу сочинения «Душевные болезни, изложенные сообразно началам нынешнего учения психиатрии доктором медицины Бутковским» // Библиотека для чтения. — 1834. — Т. V. — С. 1–16.
21. *Случевский И. Ф.* Психиатрия. — Л.: Медгиз, Ленингр. отд-е, 1957. — 441 с.
22. *Стоянов С. Т.* Онейроидный синдром в течении периодической шизофрении. — София: Медицина и физкультура, 1968. — 242 с.
23. *Тиганов А. С.* Клиническая психопатология: Руководство по психиатрии. В 2 т./Под ред. А. С. Тиганова. — М.: Медицина, 1999. — Т. 1. — С. 27–78.
24. *Тиганов А. С.* Шизофрения: Руководство по психиатрии. В 2 т./Под ред. А. С. Тиганова. — М.: Медицина, 1999. — Т. 1. — С. 407–437.
25. *Тимофеев Н. Н.* Иван Михайлович Балинский // Журн. невропатол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1977. — № 12. — С. 1873–1875.
26. *Федотов Д. Д.* Очерки по истории отечественной психиатрии (Вторая половина XVIII и первая половина XIX века). Т. 1. — М., 1957. — 320 с.
27. *Эдельштейн А. О.* Страницы из истории отечественной психиатрии // Невропатол. и психиатрия. — 1940. — № 11. — С. 3–8.
28. *Юдин Т. И.* Очерки истории отечественной психиатрии/Под ред. Б. Д. Петрова. — М.: Медгиз, 1951. — 480 с.
29. *Berze J.* Die primäre Insuffizienz der psychischen Aktivität. — Leipzig, 1914.
30. *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.
31. *Conrad K.* Die beginnende schizophrenie. — Stuttgart, 1958.
32. *Cullen W.* First lines of the practice of physic. — London, 1777. (Цит. по: Каннабих Ю. В., 1928).
33. *Gruhle H. W.* Die Psychopathologie der Schizophrenie // Bumke O. Geisteskrankheiten, Klinikverlauf und Ausgang. Bd. 9. — Berlin – Wien, 1932.
34. *Haslam* Illustrations of madness (1810) (цит. по: Гризингер В., 1867).
35. *Janzarik W.* Dynamische Grundkonstellationen in endogenen Psychosen. — Berlin, 1959.
36. *Kahlbaum K.* Die Gruppierung der psychischen Krankheiten und die Einteilung der Seelenstörungen, Dansing, 1863.
37. *Kahlbaum K.* Klinische Abhandlungen über psychische Krankheiten, I Heft. Die Katatonie etc. — Berlin, 1874.
38. *Kraepelin E.* Psychiatrie (8 Aufl.), Bd. 4. — Leipzig, 1915.
39. *Mayer-Gross W.* Beiträge zur Psychopathologie schizophrener Endzustände // Zeit. Neurol. — 1921. — Bd. 6.
40. *Reil J. Ch.* Rapsodien über die Anwendung der psychischen Kurmethode auf Geisteserrutungen. — Halle, 1803.
41. *Stransky E.* Über der Demencia preaecox. — Wiesbaden, 1909.
42. *Ziehen Th.* Душевная и половая жизнь юношества // Пер. с нем. — М., 1924.
43. *Vie J.* Un trouble de l'identification des personnes, l'illusion des sociés // Ann. Med. Psychol. — 1930. — Vol. 1, № 3. — P. 214–237.

Дифференциальный диагноз между неврозоподобными формами шизофрении и невротами¹⁾

80

Зиновьев П. М.



Психотическому началу шизофрении нередко предшествует тянущееся иной раз годы невротическое состояние. О нозологической сущности таких «прешизофренических невротозов» до сих пор нет единства мнений, во всяком случае, по-видимому, часть их свидетельствует об уже начавшемся процессе. Однако бывает и так, что поставленный на основании некоторых особенностей болезни диагноз шизофрении дальнейшим течением ее не подтверждается и внимательный анализ этих особенностей позволяет установить их подлинную, совсем не шизофреническую сущность. Иногда, однако, продуктивные психотические симптомы не развиваются, но тем не менее личность больного изменяется по шизофреническому типу, включая и интеллектуальное снижение. Наконец, у больных, вышедших из психотического приступа с хорошей ремиссией, мы часто наблюдаем симптоматику, которую очень трудно отличить от невротической, не зная анамнеза.

Во всех подобных случаях необходимость правильного распознавания

определяется практической важностью вытекающих из диагноза лечебных и социальных мероприятий. Это побуждает нас сообщить результаты своих наблюдений над больными описанных типов и соображения о возможностях достаточно точной диагностики.

Сравнительно кратковременное наблюдение в стационаре, не дополненное достаточно полными анамнестическими данными, для установления правильного диагноза в значительном количестве случаев оказывается совершенно недостаточным. Обычно необходимо получить достаточно отчетливое представление и об особенностях течения болезни, по крайней мере за период до стационарирования. Нередко диагноз остается спорным и при выписке и окончательно уточняется только на основании катamnестических данных. Именно поэтому мы считаем необходимым прежде всего остановиться на особенностях различных типов течения тех форм шизофрении, которые особенно часто дают неврозоподобные картины на отдельных своих этапах.

Наиболее частые и более легкие в диагностическом отношении случаи — это предшествующие (чаще всего в юношеском возрасте) началу выраженного психоза неврастенические продромы, которые обычно уже с самого начала представляют ряд особенностей, заставляющих думать о шизофрении. Чаще всего отмечаются недостаточная эмоциональная адекватность, вялость, потеря ранее живых интересов, интеллектуальные нарушения, а также эпизодические странности в поведении. В дальнейшем эти особенности нарастают и дают ясную картину простого шизофренического слабоумия или гебефренической формы; иногда эта псевдоневротическая картина сразу сменяется остро вспыхнувшим синдромом кататонического возбуждения или кататонического ступора. Необходимо все-таки отметить, что и при оценке подобных состояний нередко допускаются ошибки: с одной стороны, характерная для шизофрении симптоматика может быть выражена настолько слабо, а жалобы на переутомление, которые больные, нередко

1) Труды Всесоюзной научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения С.С. Корсакова и актуальным вопросам психиатрии (20–27 мая 1954 г.). — М.: Медгиз, 1955. — С. 181–184.

учащиеся, часто упорно продуцируют, производят такое значительное впечатление, что ставится диагноз «нервного истощения» и больному рекомендуется только отдых; с другой — на врача могут произвести впечатление шизофренических странностей неровности в поведении, свойственные вообще юношескому возрасту и под влиянием даже незначительных неприятностей приводящие иногда к совершенно несоразмерным с вызвавшими их причинами действиям.

Неврозоподобные состояния часто наблюдаются и в периодах ремиссий, когда по исчезновению психотической симптоматики в восстановлении нормальной психической деятельности надолго остается состояние нервно-психической слабости (астения).

Если ремиссия длительная (несколько лет) и анамнез неизвестен, то по одному статусу установить характерные для перенесенного заболевания остаточные симптомы нередко бывает невозможно. Часто отмечается чрезмерная впечатлительность, подозрительность и обидчивость по незначительным поводам, резкая утомляемость, нередко большая ипохондричность. Реактивность больных часто повышена, характерной для нее является несоразмерность реакции с вызвавшей ее причиной. Больные реагируют и неспецифическими реакциями, особенно часто истерическими, и такими, которые вскрывают наличие остаточных шизофренических особенностей: параноидными, иногда с галлюцинаторными включениями, ступорозными и пр. Иногда и без всякой внешней причины у больных возникают короткие, длящиеся часто один или несколько дней, вспышки галлюцинаторных переживаний, а иногда абулически-апатических состояний, иной раз достигающих степени почти кататонического ступора. Однако о подобных вспышках врач далеко не всегда узнает, так как больные предпочитают о них не говорить даже своим близким, а если болезненного состояния нельзя скрыть, то стараются его объяснить по возможности так, чтобы оно не казалось странным. В значительном количестве случаев, однако, кроме некоторой астеничности и нерезко выраженных неровностей в отношениях с людьми, у такого больного даже очень внимательный врач не сможет отметить ничего, возбуждающего более серьезные подозрения. Это в некоторых случаях приводит к тому, что даже указание в анамнезе на перенесенный в прошлом психоз с диагнозом шизофрении вызывает сомнение в правильности установленного

ранее диагноза и предположение, что в действительности имело место или реактивное состояние, или какой-нибудь симптоматический психоз, и только вторичный приступ с не вызывающей сомнений симптоматикой убеждает в наличии у больного шизофрении.

Мы имели возможность наблюдать по 10 лет и более несколько больных, у которых первоначальная картина болезненного состояния не вызвала никаких сомнений в его чисто невротической природе. Заболевание возникло реактивно с достаточно понятным механизмом возникновения и с симптоматикой, адекватной психогенезу. Такая невротическая симптоматика длилась в течение ряда лет. Медленно и постепенно в эту симптоматику вплетались отдельные симптомы, вызывающие подозрение на наличие процесса, которые, однако, могли объясняться и углублением невроза.

В дальнейшем постепенно возникали симптомы, наличие которых становилось все труднее примирить с диагнозом истерии или невроза навязчивых состояний. Эти характерные уже для шизофрении симптомы переплетались с невротическим фоном, который в течение довольно значительного времени оставался еще ясно различимым, но в дальнейшем все более бледнел и исчезал.

Все больные этой группы были женщины, причем психотическая симптоматика развертывалась у них после сорока лет и в конце довольно быстро формировалась в картину параноидно-галлюцинаторного слабоумия. Одна из этих больных описана нами в статье «О поздних шизофрениях...». По-видимому, аналогичные наблюдения легли в основу вызвавших значительную полемику соображений О. В. Кербикова о возможности перехода невроза в шизофрению. Соображениям О. В. Кербикова было противопоставлено утверждение, что невротическое состояние, непосредственно предшествующее шизофреническому психозу, знаменует собой уже начало процесса и поэтому должно рассматриваться в рамках динамики последнего.

Спор этот трудно решить путем уточнения клинических наблюдений, так как первоначальный диагноз невроза обыкновенно не вызывает сомнений и дифференцирование шизофрении не производится. Справедливость требует обратить внимание на другое: иногда атипичная картина невроза вызывает у врача мысль, что дело идет о начале процесса, а дальнейшее наблюдение за больным заставляет отказаться от этой

мысли. Что касается теоретических соображений, то по отношению к некоторым случаям можно предположить, что начальная психическая травма вызвала у личности с ослабленной нервной системой психогенную реакцию по механизму невротического срыва, причем возникшее в результате срыва тормозное фазное состояние коры нарушило правильную регуляцию подкорковой деятельности и, в частности, вегетативно-эндокринное равновесие. Это могло повести к нарушению обмена веществ и к возникновению того эндотоксикоза, который, как предполагают, лежит в основе шизофренического процесса.

Мы, однако, считаем, что и в таких случаях надо говорить не о переходе невроза в шизофрению, а о том, что возникший первоначально невроз послужил одной из причин развития в дальнейшем шизофренического процесса, причем, хотя симптоматологически установить границу между ними часто бывает трудно, но в действительности при условии правильности высказанных выше предположений она, безусловно, должна существовать. Естественно, что этой границей надо считать момент начала эндотоксикоза. Во всяком случае распознавание в периоде появления первых симптомов процесса нелегко и часто болезненное состояние одними врачами оценивается как невроз, а другими — как болезнь, требующая активной терапии. Необходимо все-таки добавить, что у некоторых больных описанного типа иногда при тщательном собирании анамнеза удается с большой долей вероятности установить, что выраженная невротическая картина, развившаяся после психической травмы или нервного перенапряжения и в дальнейшем осложненная психотической — шизофренической — симптоматикой, с самого начала представляла обострение уже до того имевшего место и эпизодически проявлявшегося процесса.

Особую небольшую группу представляют больные с синдромом навязчивости, чаще всего навязчивых страхов или бесплодного «мудрствования», у которых этот синдром начинается в форме обычного навязчивого невроза, протекает, как это нередко бывает при невротических формах, неровно, с обострениями и ремиссиями, однако с теми отличиями, что содержание навязчивостей делается постепенно все более нелепым и бессмысленным, а сам больной — все более вялым, пассивным, однообразным и интеллектуально опустошенным, причем способность к критической оценке

своих навязчивых мыслей и страхов у него постепенно теряется, они принимают полубредовой характер. Иногда дело заканчивается развитием параноидного состояния, но в части случаев больные десятками лет остаются достаточно приспособленными к повседневной жизни и наблюдаемая у них симптоматика в основном остается в рамках навязчивого синдрома, хотя и поражает иногда своей паралогичностью. Так, один больной, страдающий страхом заразиться бешенством и ходящий по улицам в высоких сапогах, чтобы избежать возможности укуса, увидав собаку на другой стороне широкого тротуара, испытывает острую тревогу: ему кажется, что он уже укушен. У себя в комнате он не позволяет открывать форточку, так как в комнату может влететь воробей, «зараженный бешенством», и укусить его. Другая больная, взглянув во время прогулки на Луну, испытала страх, что Луна может упасть на Землю. Дифференциальный диагноз у таких больных с большей или меньшей определенностью устанавливается обычно только после более или менее длительного наблюдения на основании постепенного преобразования симптомов, вначале проявляющихся как чисто невротические.

Разновидностью описанной выше группы являются случаи, когда затяжной неврозоподобный синдром остается после заболевания, дебютировавшего острой психотической вспышкой. Течение то же, что описано выше, но оно иногда перемежается с ремиттирующими галлюцинаторно-бредовыми эпизодами.

У некоторых больных после первого несомненно шизофренического психотического приступа остается измененная по типу неглубокого шизофренического дефекта личность, но в дальнейшем нового психотического приступа не наступает и нет возможности отметить выраженную прогрессивную деградацию, то есть происходит фактическое выздоровление. До сих пор это было сравнительно редким явлением, но можно надеяться, что с успехами терапии такие случаи будут иметь место все чаще. Необходимо подчеркнуть, что подобные больные обычно в течение длительного времени сохраняют черты выраженной нервной слабости с тенденцией к легкому возникновению невротических реакций, а иногда и более глубоких реактивных состояний психотического типа. Конечно, относить больных к этой группе поправившихся больных шизофренией можно только на основании катамнеза за период

после ликвидации психотического приступа до момента, когда больной подвергается по какой-либо причине медицинскому обследованию. Заключение о выздоровлении, хотя бы и с дефектом, приходится давать очень осторожно и то только с известной долей вероятности. Если эти больные находятся на учете в психоневрологическом диспансере, то с учета как больные шизофренией они могут быть сняты, хотя желательно сохранить с ними отношения дружеского внимания и заботы, чтобы в случае возникновения у них неприятностей они могли обратиться к своему прежнему врачу.

Последняя группа больных пока еще нуждается в более тщательном изучении. Она близка к так называемой простой форме шизофрении, только симптомы психического оскудения у больных выражены гораздо менее ярко, в частности, эмоциональные нарушения проявляются скорее в неадекватности реакций, чем в эмоциональной тупости. Очень медленно и неглубоко меняется личность, наступает интеллектуальное снижение, значительно снижается трудоспособность. У таких больных склонность к психогенным реакциям повышена, очень часто можно отметить черты выраженной параноидности, не достигающей, однако, до степени стойкого бреда, иногда наблюдаются и короткие галлюцинаторные вспышки.

Что касается правил, которыми следует руководствоваться при дифференциальном диагнозе, то нового здесь, к сожалению, сказать еще ничего нельзя. Ясно, что диагностика должна основываться на совокупности данных, обнаруженных при исследовании больного и выявленных тщательным изучением анамнеза. О шизофрении говорит наличие интеллектуальных нарушений, особенно ослабление внимания, расплывчатость и неточность понятийного мышления (ошибки в процессах обобщения, сопоставления, комбинирования и пр.), при относительно сохранной способности запоминания — неадекватность эмоциональных реакций, особенно склонность к патологически бурным реакциям на сравнительно слабые раздражения (в большей степени, чем проявления эмоциональной тупости, которые выявляются лишь в более поздней стадии болезни), чрезмерно резкое снижение волевого тонуса. В структуре самих невротических симптомов должны считаться подозрительными паралогические явления (нелепые навязчивости и пр.). Галлюцинаторные эпизоды заставляют думать о шизофрении, если они возникли

вне понятной связи с содержанием переживаний. Электроэнцефалографически получаются очень различные данные, типичных именно для шизофрении данных не отмечено. Подтверждающим фактом этого диагноза надо все-таки считать низкую биоэлектрическую активность мозга. Окончательно диагноз может быть установлен лишь на основе оценки течения болезни.

В заключение нужно отметить, что в докладе мы остановились не столько на тех формах, которые протекают все время с неврозоподобной симптоматикой (хотя мы и не сомневаемся в том, что такие формы, в основе которых лежит прогрессирующее шизофреническое изменение личности с выраженной ее деградацией, существуют), сколько на тех невротических и неврозоподобных состояниях, которые встречаются на различных этапах течения шизофрении. Практически нам представляется особенно важным знание тех форм, которые характеризуются длительным течением с невротической и неврозоподобной симптоматикой и сменой последней постепенно вплетающимися психотическими и шизофреническими симптомами. Самый факт начала шизофрении с неврастенического синдрома, а иногда и с истерических проявлений является общепризнанным.

Еще С. С. Корсаков писал: «...неврастения является нередко почвой, на которой развиваются психозы, как меланхолия, аменция, первичное помешательство и пр.» И далее: «Кроме... специально истерических психозов... у истеричных могут быть, конечно, и другие психозы, как меланхолия, мания, паранойя и пр.»

Останков говорил, что истерия часто является входными воротами в шизофрению. Раньше, когда мы относились к шизофрении как к абсолютно неизлечимому заболеванию, мы иногда говорили, что спешить с диагнозом шизофрении не следует. Теперь мы уже не имеем на это права. Основная задача, которая в настоящее время стоит перед врачами всех специальностей, — это ранняя диагностика и раннее лечение заболеваний. К сожалению, единственный более или менее верный путь точной диагностики шизофрении в ее недостаточно ясно выраженных формах — это диагностика на основании особенностей течения. Однако иногда имеющиеся симптомы все-таки настолько внушают опасения, что медлить с более эффективным лечением было бы непростительным упущением. В таких случаях применение гипогликемических доз инсулина нередко оказывается очень полезным

средством для лечения и шизофренических, и чисто функциональных состояний нервно-психической слабости, конечно, при, отсутствии соматических противопоказаний.

Последнее замечание, которое я хотел бы сделать, касается терминологии. В настоящем докладе меня интересуют прежде всего практические вопросы, а именно вопросы предсказания и лечения, поэтому мне гораздо важнее было указать особенности тех форм, которые характеризуются определенным течением и лучше всего поддаются определенному виду терапии, чем отстаивать для них обязательно обозначение шизофрении. За последние годы эти формы почти не изучались, хотя именно они заслуживают наиболее внимательного

изучения, так как речь идет о людях с относительно сохранной психикой, у которых надо попытаться предупредить возникновение психоза и которым надо помочь восстановить трудоспособность.

Указания на расширение или сужение шизофрении являются принципиально неправильными, можно только говорить о правильной или неправильной диагностике. Если имеется основание считать, что шизофрении причисляются формы, стоящие за ее пределами, единственно правильным путем восстановления истины будет внимательное изучение этих форм для того, чтобы с достаточной точностью установить действительное их нозологическое положение.

О конференции молодых ученых, посвященной памяти А. В. Снежневского



19 мая в НЦПЗ РАМН была проведена очередная ежегодная научная конференция молодых ученых, посвященная памяти выдающего ученого-психиатра академика А. В. Снежневского. По сложившейся традиции открыл конференцию директор НЦПЗ РАМН академик РАМН А. С. Тиганов. С неизменным уважением и теплотой он посвятил свое выступление заслугам А. В. Снежневского как выдающегося ученого, одного из основоположников современной психиатрии. Председательствовал заместитель директора НЦПЗ РАМН по научной части Г. И. Копейко, организатором конференции была А. Н. Бархатова, председатель Совета молодых ученых НЦПЗ РАМН.

Были представлены доклады молодых ученых, работающих в различных отделах НЦПЗ РАМН. Обширность затронутых вопросов и проблем не оставила аудиторию равнодушной. Работы, прозвучавшие на конференции, неизменно вызывали большой интерес и активную дискуссию среди участников.

Отдел по изучению пограничных психических расстройств (руководитель отдела академик РАМН, профессор А. Б. Смулевич), традиционно демонстрирующий широту интересов и стремление к активному участию в научных мероприятиях, представил доклады, тема которых охватывала широкий диапазон психопатологических проблем, от расстройств личности до инволюционной патологии.

В докладе «Типология гипертимного расстройства личности (аспекты прогноза)» Д. Ф. Пушкарева, И. О. Нефедьева (научный руководитель работы Б. А. Волель) изложена позиция авторов относительно конституциональных гипертимий как самостоятельной категории расстройств личности, обнаруживавшей собственные закономерности динамики, профессионального маршрута и социальной адаптации. Авторами предпринято уточнение динамики различных типов гипертимного расстройства личности в плане их долгосрочного прогноза и возможной связи с аффективными заболеваниями. За основу типологии взята стабильность/нестабильность аффекта в течение жизни пациентов. Установлено,

что изучаемый феномен является типологически неоднородной группой, с различной трактовкой наблюдаемых явлений, в частности, интерперации их как проявлений характерологических черт или как симптомов аффективного заболевания.

Доклад «Дискинетический тип ремиссии при приступообразной шизофрении на этапе длительной стабилизации процесса» представлен Н. В. Захаровой (научный руководитель Н. А. Ильина). Автор изложила свои позиции в отношении типа ремиссии, обозначенного как «дискинетический», формирующийся после приступа с участием кататонических расстройств, сохраняющих свою актуальность на этапе выхода из психотического состояния и формирования длительных ремиссий. Выделены гиперкинетический и гипокINETический варианты, при этом резидуальная кататоническая симптоматика рассматривается в качестве психопатологической составляющей негативных изменений.

В докладе Т. П. Поляковской «К проблеме инволюционной истерии» (руководитель проф. Э. Б. Дубницкая) обсуждались структура коморбидной соматической патологии в изученной выборке больных, оценка конституциональной predisпозиции, а также проведен анализ роли триггерных факторов. Автором выделены два типа инволюционной истерии: соматизированная истерия, определяемая по полиморфизму конверсионной симптоматики, наличию облигатных свойств психопатологических образований, реализующихся в сфере телесного самосознания; персонификация симптоматики истерической ипохондрии и истероформная дисфория, характеризующаяся наличием диссоциативного комплекса и особой тематикой содержательного комплекса депрессивных расстройств. Подробно представлен комплекс психофармакологических подходов к терапии указанных состояний.

В докладе, представленном В. В. Читловой «Психогенные реакции — эндогенные заболевания» (под руководством проф. Э. Б. Дубницкой), отражено мнение автора в отношении анализа соотношения психогенных реакций и эндогенного заболевания

на модели шизофренического и аффективного спектра. Автором обследованы больные с диагностической категорией «невроз дистресса» (M. Goas, 1958) и «циклоидные реакции психоза» (P. Polonio, 1954) и изложены выявленные различия в реализации их психопатологической картины.

В отделе по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных заболеваний (руководитель отдела академик, проф. А. С. Тиганов) была выполнена работа и представлен доклад М. А. Омельченко на тему: «Манифестные приступы маниакально-бредовой структуры юношеского эндогенного приступообразного психоза (клинико-психопатологические, клиноко-патогенетические и прогностические аспекты» (научный руководитель проф. М. Я. Цуцульковская). Автором показаны клинико-психопатологические особенности и предпринята разработка типологии первых приступов эндогенного приступообразного психоза юношеского возраста с маниакально-бредовой структурой, установлены характерные для них закономерности дальнейшего течения, а также клинико-патогенетические корреляции, дифференциально-диагностических и прогностических критериев оценки.

В рамках того же отдела был представлен доклад А. М. Вдовенко «К вопросу о клинической типологии манифестных депрессивно-бредовых приступов эндогенного приступообразного психоза юношеского возраста» (научный руководитель проф. М. Я. Цуцульковская). На основании структурного полиморфизма изученных состояний автором выделены структурно-простые депрессивно-бредовые приступы гомономной структуры и структурно-сложные депрессивно-бредовые приступы гетерономной структуры. Причем второй тип приступов — гетерономный — оказалось необходимым ранжировать внутри по степени доминирования депрессивного и бредового симптомокомплексов. Кроме того, автором вынесены как значимые следующие особенности депрессивно-бредовых состояний: полиморфизм и незавершенность синдрома, атипичность и дисгармоничность депрессивной триады; сочетание на протяжении приступа нескольких радикалов депрессии; одновременное сочетание острого чувственного и интерпретативного бреда, высокий процент соучастия кататонической симптоматики и когнитивных нарушений, особенность формирования критики, тенденции к недооценке перенесенного состояния.

М. А. Маричева представила доклад на тему «Особенности психосоциальных подходов в комплексной терапии больных с первым приступом юношеского эндогенного психоза» (научный руководитель проф. М. Я. Цуцульковская), в котором были предложены основные психотерапевтические стратегии в отношении больных с эндогенными юношескими психозами, манифестирующими в юношеском возрасте. Автором предложены предпочтительные стратегии психотерапевтических методик и тактик на этапе выхода из психотического состояния, их принципиальные особенности и преимущественные корреляции с психопатологической структурой приступа.

В отделе по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных заболеваний (руководитель отдела А. С. Тиганов) А. Г. Алексеевой выполнена работа «Клиника и психопатология онейроидно-кататонических состояний при шизофрении». В рамках исследования автором представлена типология указанных состояний, разработанная по признаку отсутствия последовательного развертывания этапов онейроида: вслед за аффективно-бредовым состоянием с преобладанием синдрома инсценировки и онейроида вслед за остро развившимся антагонистическим бредом, с формированием после выхода из онейроида иной структуры бреда — парафренного характера; а также с развитием онейроида вслед за острым парафренным состоянием. Автором была отмечена неоднородность амнезии в структуре состояния и детально представлены различия между депрессивным и экспансивным онейроидом.

С полной уверенностью можно сказать, что ни один из представленных докладов не остался незамеченным. Молодые ученые демонстрировали обширность знаний, оригинальность идей, стремление к нетрадиционному изложению проблемы и их решению, а аудитория — высокую степень заинтересованности и участия в обсуждаемых проблемах.

Таким образом, представленные на конференции работы свидетельствуют о неизменном стремлении молодых ученых к поиску решения актуальных задач психиатрии и их активности в стремлении представлять и обсуждать результаты своих исследований, что является несомненным доказательством неослабевающего внимания в отношении актуальных научных проблем в области клинической психиатрии.

По страницам зарубежных журналов



Патогенетические связи депрессии позднего возраста со стойким когнитивным снижением и деменцией. *Butters M. A., Young J. B., Lopez O. et al. Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia // Dialogues in Clinical Neurosciences. — 2008. — Vol. 10, №3. — P. 345–357.*

Депрессии позднего возраста включают как случаи с поздним началом, так и случаи, когда депрессия начинается в более раннем возрасте и рецидивирует или продолжается в позднем возрасте. Временная связь между когнитивными и депрессивными симптомами у пожилых пациентов широко варьируется, однако растет число доказательств того, что депрессивное заболевание вносит свой вклад в развитие стойкого или прогрессирующего когнитивного дефицита. Нейробиологические механизмы, лежащие в основе этого, плохо изучены. Макро- и микронейропатологические изменения при деменции, ассоциированной с депрессией, разнообразны, и становится очевидным, что смешанная патофизиология достаточно характерна. В обзоре суммированы доказательства того, что предшествующая депрессия повышает риск когнитивного снижения и деменции, особенно болезни Альцгеймера (БА); отражены гипотезы о биологических субстратах этой связи; рассмотрены концепции мозгового и когнитивного резерва и их роль в патогенетических связях депрессии и деменции.

Повышает ли депрессия риск последующего когнитивного снижения или деменции? Контролируемые клинические и эпидемиологические исследования подтверждают наличие связи между депрессией позднего возраста и депрессией в анамнезе и последующей деменцией, особенно при болезни Альцгеймера. Когнитивное снижение, сопутствующее депрессии позднего возраста, определяется замедлением процессов информации или дефицитом рабочей памяти. Этот дефицит сохраняется и после лечения в ремиссии. Спустя год после эффективного лечения депрессии в 23% выявляется когнитивное снижение у лиц, когнитивно интактных в период депрессии. Показано, что депрессия в анамнезе удваивает риск деменции вообще и БА в частности. Но существует и много данных, опровергающих

эти представления. Остается неясным, является ли депрессия этиологическим фактором риска или проявлением продромальной стадии деменции. По некоторым данным, предполагается кумулятивный риск развития мягкого когнитивного снижения и деменции, зависящий от тяжести депрессии, длительности и числа эпизодов. Предполагается также, что чем длиннее промежутки между развитием первого депрессивного эпизода и диагностикой деменции, тем выше риск деменции. В других исследованиях не обнаруживается корреляции между депрессией и когнитивным снижением или последующей деменцией. Предполагается, что тесно связанные во времени депрессия и деменция имеют общие нейрпатологические процессы. Рассматриваются три взаимодействующих патогенетических механизма. Депрессия связана с нейроэндокринными изменениями, сходными с тем, что наблюдается при хроническом стрессе в виде отклонений в гипоталамо-питуитарно-адреналовой системе. Эта дисрегуляция с повышением уровня кортизола обнаруживается у половины больных большой депрессией и, возможно, более характерна для пожилых депрессивных больных. Гиппокамп человека содержит большое количество кортикостероидных рецепторов и играет решающую роль в снижении регуляции высвобождения кортикотропина и в результате выхода ГАМК в перивентрикулярные ядра. В то же время вызванная этими нарушениями стойкая гиперкортизолемия может вызывать атрофию гиппокампа и функциональное снижение. Размеры гиппокампа уменьшаются и функционирование нарушается в условиях повышения уровня глюкокортикоидов и пропорционально длительности предшествующей гиперкортизолемии. Повреждение и гибель клеток обусловлены эксцитотоксичностью вследствие нарушения обратного захвата глутамата. Помимо этого,

гиперкортизолемию связывают с уменьшением нейрогенеза в зубчатой извилине. Нейровизуализация обнаруживает уменьшение объема гиппокампа при депрессии позднего возраста, но не всегда. Противоречивые результаты касаются связи атрофии гиппокампа и большей длительности депрессии, большего числа депрессивных эпизодов, общего числа дней в состоянии депрессии, суммарного числа дней нелеченой депрессии, давности первого депрессивного эпизода, раннего или позднего начала депрессии. Вклад глюкокортикоидов в состояние мозговых структур может изменяться под воздействием индивидуальных генетических и средовых факторов и обуславливать уязвимость к другим патогенетическим факторам, в частности при аккумуляции альцгеймеровской и сосудистой патологии. Потеря объема гиппокампа и ослабление памяти, наблюдающиеся у больных с депрессией позднего возраста, позволяют предполагать, что депрессия может быть предрасполагающим фактором риска болезни Альцгеймера в частности, но первичная причинная роль депрессии в патогенезе БА не представляется вероятной.

Биологические корреляции между депрессией и болезнью Альцгеймера. Предполагаются прямые связи между мозговыми процессами, обусловленными поздней депрессией и альцгеймеровской нейропатологией, что находит современное подтверждение в нейровизуализационных исследованиях, при аутопсии и на моделях животных. При этом депрессия позднего возраста рассматривается как продромальная стадия болезни Альцгеймера. Кроме того, перекрывание двух видов патологии подтверждается обнаружением воспалительных изменений глии и при депрессии позднего возраста и при БА. Ответственной за это может быть длительная гиперкортизолемия, так как глюкокортикоиды могут вызывать провоспалительные изменения в ЦНС. На модели БА у трансгенных мышей, а также в стрессовых ситуациях показано увеличение выработки бета-амилоида, скоплений тау-белка, что воспроизведено при прямом введении кортикотропного гормона в гиппокамп и заблокировано его антагонистами.

Роль сосудистого заболевания в депрессии позднего возраста, когнитивного снижения и деменции. Депрессия и сосудистое заболевание имеют двухсторонние взаимодействия. Депрессия повышает риск первого инфаркта миокарда и инсульта

и является предиктором ухудшения исхода сосудистых заболеваний, в частности более высокой смертности после инфаркта. Различные гипотезы предлагаются для объяснения этих корреляций — от ухудшения приверженности терапии до системных патофизиологических нарушений, которые вносят свой вклад в сосудистую патологию. В частности, гиперкортизолемию связывают с гиперлипидемией и гипертриглицеридемией, а в результате с нарушением функции эндотелия и развитием гипертензии. Депрессия у пациентов с ИБС проявляется вегетативной дисфункцией с вариабельностью ритма сердца, что может предрасполагать к аритмии и эпизодам гипоперфузии, а в сочетании с повышенной активностью тромбоцитов, выявленной у депрессивных пациентов, приводит к тромбоэмболии. При атеросклерозе и тромбоэмболии обнаруживается сдвиг в уровне провоспалительных цитокинов, а С-реактивный белок считается прямо атерогенным. С другой стороны, многие острые и хронические сосудистые заболевания могут вызывать депрессию. Сообщается о 25–50%-ной частоте развития депрессии после инфаркта и инсульта. Помимо этого, депрессия наблюдается более часто и в более тяжелой форме при сосудистой деменции, чем при БА, несмотря на обширную потерю нейронов при обоих синдромах деменции. В некоторых исследованиях указывается, что сахарный диабет и ИБС удваивают риск депрессии. Но в проспективных исследованиях не находят корреляции между генерализованным атеросклерозом и депрессией. Эти различия могут объясняться повышенной смертностью в тяжелых случаях, а у выживших с тяжелой сосудистой или депрессивной патологией предполагается наличие защитных биопсихосоциальных факторов, которые прерывают эту двухстороннюю связь. В поддержку вклада сосудистого заболевания в депрессию позднего возраста имеются доказательства тесной связи ишемических поражений мозга, выявляемых при МРТ головного мозга, с диагностикой депрессии или выявлением депрессивных симптомов. Показано, что изменение плотности белого вещества в глубинных отделах и подкорковой области и поражение небольших базальных ганглиев не только имеет место, но по результатам лонгитудинальных исследований предшествует депрессии позднего возраста, являясь независимым предиктором. Ишемическая этиология повышения плотности белого вещества у пациентов с поздней депрессией

подтверждается постмортальными гистопатологическими данными и у больных депрессией и в общей популяции, а также данными в пользу цереброваскулярного заболевания, системной гипотензии или гипоксемии. Ишемическое повреждение фронтостриатума может объяснить нарушение исполнительной функции, психомоторную замедленность и устойчивость к терапии, характерные для депрессии позднего возраста. Ишемия рассматривается как общий этиологический фактор и для депрессии, и для деменции. Сосудистая деменция сама по себе или в комбинации с болезнью Альцгеймера широко распространена в населении (до 44% всех деменций). В соответствии с двухсторонними взаимосвязями предшествующая депрессия является независимым предиктором последующей сосудистой деменции, а у лиц с поздней депрессией и БА обнаруживается высокая частота церебрально-сосудистой патологии при аутопсии. По некоторым данным, в этих случаях имеет место более быстрое развитие когнитивного снижения при БА. Более быстрое прогрессирование церебрально-сосудистого заболевания, установленное на сериях МРТ головного мозга, является предиктором последующего диагноза деменции. Предполагается синергизм взаимодействия сосудистого поражения гиппокампа, гиперкортизолемической депрессии или продромальной БА, которые по отдельности недостаточны для значительных повреждений и смерти клеток. В контексте нейродегенеративного заболевания церебральная ишемия может внести свой вклад в гибель клеток за пределами гиппокампа, как это предполагается на основании независимой связи между объемами поражения белого вещества и атрофии серого вещества при БА. Кроме того, повышенный уровень бета-амилоида выступает предиктором размеров поражения белого вещества при мягком когнитивном снижении и БА, что позволяет предполагать реципрокные взаимосвязи между церебрально-сосудистой и альцгеймеровской патофизиологией.

Мозг и когнитивный резерв: конечные общие патогенетические пути от депрессии к деменции. Концепция мозгового резерва, впервые предложенная Satz, предполагает вариабельность и, в частности, то, что значительный избыток нейронов может лучше противостоять гибели клеток до появления клинических симптомов в сравнении с ситуацией, когда этот запас меньше. Концепция когнитивного резерва

разработана Stern и основана на различиях в объеме вещества мозга и количестве нейронов. Обе эти концепции — и мозгового, и когнитивного резерва — объясняют роль факторов риска и факторов-протекторов в отношении когнитивного снижения в связи с мозговым поражением. Ими могут быть и уровень образования, и большие размеры и объем мозга, социальная вовлеченность и физическая активность, которые обеспечивают нейрональные или функциональные запасы, а низкий уровень этих факторов может приводить к более раннему появлению симптомов деменции. Авторы предполагают, что депрессия изменяет индивидуальный риск когнитивной дисфункции, укорачивая латентный период между развитием альцгеймеровской нейропатологии и началом клинических проявлений деменции, что отражается в росте заболеваемости и частоты БА среди пожилых пациентов с депрессией.

Гипотетическая многозвеньевая модель патогенеза. Авторы полагают, что теория порогового резерва является ключевым объяснением механизмов, лежащих в основе связи депрессии и деменции. В результате целого ряда вышеописанных процессов депрессия приводит к повреждению нейронов, снижая их резерв, вследствие чего когнитивное снижение наступает раньше или чаще, чем в других условиях. Депрессия связана с сосудистым поражением, особенно в области фронтостриатума. Депрессия связана с повышенной выработкой глюкокортикоидов, так же как с отложением амилоида и нейрофибриллярных образований, каждое из которых может привести к поражению гиппокампа. Каждый из этих процессов увеличивает бремя мозгового повреждения, снижая резервы и повышая уязвимость в отношении проявлений когнитивного снижения.

Этот синергизм индивидуально различен, следствием чего является существенное разнообразие расстройств настроения, наличия (или отсутствия) когнитивных нарушений и различий клинического течения. Уменьшение размеров гиппокампа может быть результатом не одного лежащего в основе процесса. При раннем начале депрессивной болезни утрата объема гиппокампа может быть следствием множественных стрессовых воздействий во время большого числа депрессий. В то же время поздняя депрессия может быть продромальной стадией БА, когда гиппокамп уже понес нейрональные потери вследствие кумулятивной альцгеймеровской нейропатологии.

Другие дополнительные патологические процессы могут поражать когнитивные функции независимо от депрессии. Так, амилоидные бляшки и нейрофибриллярные клубочки могут представлять сопутствующую альцгеймеровскую патологию, а депрессия является первым манифестным симптомом БА. Сосудистое заболевание, сопутствующее альцгеймеровской патологии в отсутствие депрессии, может ускорять когнитивное снижение и определять более ранние проявления деменции. Рост доказательств того, что БА и церебрально-сосудистая патология сосуществуют с высокой частотой, приводит некоторых к представлению о том, что жесткое разграничение этих двух заболеваний искусственно. Социальная изоляция, отсутствие физической активности и недостаточная когнитивная активность могут привести к снижению резервов и представлять дополнительный риск развития деменции. Более того, поздняя депрессия часто имеет место в контексте хронического соматического заболевания, а дисфункция систем органов часто ассоциирована с когнитивным снижением, что ведет к дальнейшему уменьшению резерва. Все эти объяснения, по мнению авторов, лежат в основе взаимосвязи депрессии и деменции вообще и БА в частности. Эта концептуализация ослабляет акцент значимости различий депрессии с ранним и поздним началом и относительного риска альцгеймеровской деменции в противовес сосудистой деменции в контексте депрессии позднего возраста. Когнитивные исходы поздней депрессии в каждом отдельном случае во многом зависят от преобладания или особого смешения патофизиологических механизмов.

Патогенетические механизмы включают следующие возможности: 1) при развитии депрессии в любой период жизни нейропатология в связи с депрессией, то есть вследствие глюкокортикоидной

нейротоксичности, минимально выражена или отсутствует, в этих случаях когнитивное функционирование нормальное; 2) при развитии депрессии в любой период жизни, но при наличии признаков нейропатологии в связи с депрессией обнаруживается стабильное мягкое когнитивное снижение; 3) аккумуляция альцгеймеровской нейропатологии на протяжении многих лет и развитие поздней депрессии, связанной или не связанной с БА, снижает мозговой резерв, что приводит к более раннему появлению мягкого когнитивного снижения, чем в иных условиях, с возможным прогрессированием в БА; 4) те же условия, но при наличии сопутствующего церебрально-сосудистого заболевания с поражением фронтостриатума приводят к развитию депрессии позднего возраста, а совокупность нейропатологического бремени в сочетании с депрессивным расстройством снижает возможности мозгового резерва, что приводит к более раннему мягкому когнитивному снижению и может прогрессировать в смешанную альцгеймеровско-сосудистую деменцию; 5) развитие цереброваскулярного заболевания (с различным вкладом нейропатологии) с поражением фронтостриатума приводит к развитию депрессии позднего возраста и мягкого когнитивного снижения (с исполнительными дисфункциями) вследствие лежащего в основе церебрально-сосудистого заболевания. Авторы полагают, что 4-й патогенетический механизм, приводящий к смешанной альцгеймеровско-сосудистой деменции, наиболее часто вовлечен в развитие депрессии позднего возраста. Подчеркивается, что понимание патогенетических механизмов, по которым у лиц с поздней депрессией развивается прогрессирующая деменция, и в частности болезнь Альцгеймера, является решающим, так как новые виды терапии могут предупредить или замедлить темп когнитивного снижения или прогрессирование заболевания.



ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

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



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. 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.

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;
тел.: 8-499-617-7001, тел./факс 8-499-617-7129.**

**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

И з в е щ е н и е	<div style="text-align: right;">Форма № ПД-4</div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div> <p>ООО «ПиАр-Медиа Групп» (наименование получателя платежа)</p> </div> </div> <div style="margin-top: 5px;"> <p>7704535887 № 40702810604000280609 (ИНН получателя платежа) (номер счета получателя платежа)</p> </div> <div style="margin-top: 5px;"> <p>В <u>ОАО АКБ «РосЕвроБанк»</u> (наименование банка получателя платежа)</p> </div> <div style="margin-top: 5px;"> <p>БИК <u>044585777</u> № <u>30101.810.8.0000 0000 777</u> (номер кор./счет банка получателя платежа)</p> </div> <div style="margin-top: 10px; text-align: center;"> <p>подписка на журнал</p> <hr/> <p>«Психиатрия» на 2010 год (наименование платежа)</p> </div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <td style="width: 10%; text-align: center;">отметьте выбранные номера</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">№1</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">№2</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">№3</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">№4</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">№5</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">№6</td> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></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									
Кассир	<div style="text-align: right;">ООО «ПиАр-Медиа Групп» (наименование получателя платежа)</div> <div style="margin-top: 5px;"> <p>7704535887 № 40702810604000280609 (ИНН получателя платежа) (номер счета получателя платежа)</p> </div> <div style="margin-top: 5px;"> <p>В <u>ОАО АКБ «РосЕвроБанк»</u> (наименование банка получателя платежа)</p> </div> <div style="margin-top: 5px;"> <p>БИК <u>044585777</u> № <u>30101.810.8.0000 0000 777</u> (номер кор./счет банка получателя платежа)</p> </div> <div style="margin-top: 10px; text-align: center;"> <p>подписка на журнал</p> <hr/> <p>«Психиатрия» на 2010 год (наименование платежа)</p> </div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <td style="width: 10%; text-align: center;">отметьте выбранные номера</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">№1</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">№2</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">№3</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">№4</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">№5</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">№6</td> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></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									
Квитанция Кассир	<div style="text-align: right;">ООО «ПиАр-Медиа Групп» (наименование получателя платежа)</div> <div style="margin-top: 5px;"> <p>7704535887 № 40702810604000280609 (ИНН получателя платежа) (номер счета получателя платежа)</p> </div> <div style="margin-top: 5px;"> <p>В <u>ОАО АКБ «РосЕвроБанк»</u> (наименование банка получателя платежа)</p> </div> <div style="margin-top: 5px;"> <p>БИК <u>044585777</u> № <u>30101.810.8.0000 0000 777</u> (номер кор./счет банка получателя платежа)</p> </div> <div style="margin-top: 10px; text-align: center;"> <p>подписка на журнал</p> <hr/> <p>«Психиатрия» на 2010 год (наименование платежа)</p> </div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <td style="width: 10%; text-align: center;">отметьте выбранные номера</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">№1</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">№2</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">№3</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">№4</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">№5</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center;">№6</td> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></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)