Главный редактор

Калуев А.В.
к.б.н., Медицинская школа, Университет Тампере, Тампере, Финляндия

Заместители главного редактора

Буриков А.А.
д.б.н. проф., зав. каф. общей биологии, Ростовский государственный педагогический университет, Ростов-на-Дону

Сидоров П.И.
д.м.н. проф. академик РАМН, ректор Северного государственного медицинского университета, Архангельск

Ответственный секретарь

Зиневич Н.А.
Университет Тампере, Тампере, Финляндия

Редакторы секций

Биологическая аддиктология

Соловьев А.Г.
д.м.н. проф., зав. каф. наркологии и токсикологии, проректор Северного государственного медицинского университета, Архангельск

Молекулярная нейробиология

Пастухов Ю.Ф.
д.б.н. проф., зав. лаб. института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Нейроиммунология

Клименко В.М.
д.м.н. проф., зав. физиологическим отделом им. И.П. Павлова, Институт экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург

Нейрофармакология

Шабанов П.Д.
д.м.н. проф., зав. каф. фармакологии Военно-Медицинской академии, Санкт-Петербург

Нейрофизиология

Фингелькурц Ан.А., Фингелькурц Ал.А.
к.б.н., рук. Центра научных технологий по изучению мозга и психики, Эспу, Финляндия

Нейроэтология, нейрохимия и нейрогенетика поведения

Калуев А.В.
к.б.н., Медицинская школа, Университет Тампере, Тампере, Финляндия

Проблемы сомнологии

Ковальзон В.М.
д.б.н. проф., в.н.с., Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН, Москва

Клиническая и биологическая психиатрия

Сыропятов О.Г.
д.м.н. проф., президент Российского общества биопсихиатрии, директор Исследовательского центра консультативной психиатрии и психотерапии, Киев, Украина

Сенсорные системы

Макарчук Н.Е.
д.б.н. проф., директор НИИ физиологии им. П. Богача, зав. каф. физиологии человека и животных Киевского Национального Университета, Киев, Украина

Теоретическая нейробиология и нейрокибернетика

Вербицкий Е.В.
к.б.н., зав. лаб., НИИ нейрокибернетики им. А.Б. Когана РГУ, Ростов-на-Дону

Эволюционная нейробиология

Соллертинская Т.Н.
д.б.н. проф., в.н.с., Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Эпилептология

Кириленко Я.В.
Dr. Med., психиатрическая клиника Бремена, Германия

Клиническая неврология

Грачев Ю.В.
д.м.н., в.н.с., НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

История нейронаук

Голиков Ю.П.
к.б.н., рук. музея истории ИЭМ, Институт экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург

Нейронауки

Международный научно-практический журнал

1(1)—2005

Содержание номера:

От редакции 3

Биологическая аддиктология

Громов Л.А., Пишель В.Я., Филоненко М.А., Косенко Н.А., Сердюк Э.А.
Особенности формирования наркотической зависимости у крыс с повышенным андрогенным статусом 4

Психофармакология

Зарубина И.В., Шабанов П.Д.
Нейропротекторные эффекты антигипоксантов амтизола и триметазидина при острой гипоксии и ишемии мозга 8

Сыропятов О.Г., Дзеружинская Н.А., Астафуров Л.А.
Эглонил: место препарата в системе фармакотерапии 12

Нейроэтология, нейрохимия и нейрогенетика поведения

Калуев А.В., Туохимаа П.
Суок-тест — новая поведенческая модель тревоги 17

Калуев А.В., Туохимаа П.
Эффект Далилы в нейроэтологических исследованиях 24

Нейрофизиология

Фингелькурц Ан.А., Фингелькурц Ал.А.
Перспективы фармако-электроэнцефалографии в психиатрии 29

Макарчук Н.Е., Кравченко В.И.
Свойства психофизиологических функций при экспозиции запахов эфирных масел лимона и лаванды у обследуемых с различной субъективной оценкой этих запахов 32

Лаврова Н.М., Слезин В.Б., Лавров В.В.
Изменения макро- и микросистемной активации мозга при невротических расстройствах 39

Клиническая и биологическая психиатрия

Сыропятов О., Дзеружинская Н., Оседло Г., Красовская М.
Биологическая патогенетическая терапия депрессии у больных алкоголизмом 42

Сыропятов О., Дзеружинская Н.
Диагностика и лечение маниакальных состояний у больных с аффективными психозами 47

Клиническая неврология

Грачев Ю.В.
Нейроревматология — междисциплинарное клиническое направление. Характеристика и классификация неврологических проявлений системных ревматических заболеваний 54

Нейроиммунология

Подсеваткин В.Г., Кирюхина С.В.
Влияние гипербарической оксигенации на некоторые звенья нейроиммунной регуляторной системы при экспериментальном стрессе 58

Информация

Российское нейробиологическое общество (РНО) 60

Российское общество биопсихиатрии (РОБП) 61

Календарь событий 62

Правила оформления статей в журнал "Нейронауки" 63

Editorial Board

Editor-in-Chief

Allan V. Kalueff
PhD, University of Tampere (Finland)

Co-Editors

Aleksei A. Burikov
Prof., PhD, DSci, Rostov State University (Russia)

Pavel I. Sidorov
Acad. Prof., PhD, MD, Northern State Medical University (Russia)

Secretary

Natalia A. Zinevych
PE, University of Tampere, Tampere, Finland

Section Editors

Biological Addictology

Andrey G. Solovyov
Prof., PhD, MD, Northern State Medical University (Russia)

Molecular Neurobiology

Yuriy F. Pastuhov
Prof., PhD, DSci, Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry (Russia)

Neuroimmunology

Viktor M. Klimenko
Prof., PhD, MD, Institute of Experimental Medicine (Russia)

Neuropsychopharmacology

Petr D. Shabanov
Prof., PhD, MD, Military Medical Academy (Russia)

Neurophysiology

Andrei A. Fingelkurts
Aleksander A. Fingelkurts
PhD, PhD, Brain and Mind Technologies Research Center (Finland)

Behavioural Neuroscience, Neurogenetics and Neurochemistry

Allan V. Kalueff
PhD, University of Tampere (Finland)

Somnology

Vladimir M. Kovalzon
Prof., PhD, DSci, Institute of Ecology and Evolution (Russia)

Clinical and Biological Psychiatry

Oleg G. Syropiatov
Prof., PhD, MD, Psychiatry and Psychotherapy Research Center (Ukraine)

Sensory Systems

Nikolai E. Makarchuk
Prof., PhD, DSci, Kiev National University (Ukraine)

Theoretical Neuroscience and Neurocybernetics

Evgeniy V. Verbitskyy
PhD, Neurocybernetics Research Institute (Russia)

Evolutionary Neuroscience

Tatyana N. Sollertinskaya
Prof., PhD, DSci, Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry (Russia)

Epileptology

Yana V. Kyrylenko
MD, Psychiatry Clinic Bremen (Germany)

Clinical Neurology

Grachev Yu. V.
PhD, MD, Institute of General Pathology and Pathophysiology (Russia)

History of Neuroscience

Golikov Yu.P.
PhD, Museum of IEM History, Institute of Experimental Medicine (Russia)

The Russian Journal of Neuroscience

Official Journal of The Russian Neuroscience Society
and The Russian Society for Biopsychiatry

1(1)—2005

Content:

Editorial 3

Biological Addictology

Gromov L.A., Pishel V.Ya., Filonenko M.A., Kosenko N.A., Serduk E.A.
Formation of morphin addiction in rats with increased androgene tone . . . 4

Neuropsychopharmacology

Zarubina I.V., Shabanov P.D.
Neuroprotective effects of antihypoxants amtizol and trimetazidine in acute hypoxia and brain ischemia 8

Syropiatov O., Dzeruzhinskaya N., Astafurov L.A.
Eglonil: the place of the drug in psychopharmacology 12

Behavioural Neuroscience, Neurogenetics and Neurochemistry

Kalueff A.V., Tuohimaa P.
The Suok test — a new behavioural paradigm to assess anxiety in rodents . 17

Kalueff A.V., Tuohimaa P.
The Dalila effects in neurobehavioural experiments 24

Neurophysiology

Fingelkurts An.A., Fingelkurts Al.A.
The utility of pharmaco-electroencephalography in psychiatry: new perspectives 29

Makarchuk N.E., Kravchenko V.I.
Psychophysiological functions in subjects with different subjective evaluation after the exposure to lemon and lavender essential oils odors. 32

Lavrova N.M., Slezin V.B., Lavrov V.V.
Alterations in the brain macro- and microsystemic activation indices in neurotic disorders 39

Clinical and Biological Psychiatry

Syropiatov O., Dzeruzhinskaya N., Osedlo G., Krasovskaya M.
Clinical lecture: biological therapy of co-morbid depression in alcoholic patients (lecture) 42

Syropiatov O., Dzeruzhinskaya N.
Diagnostics and therapy of maniacal states in affective patients 47

Clinical Neurology

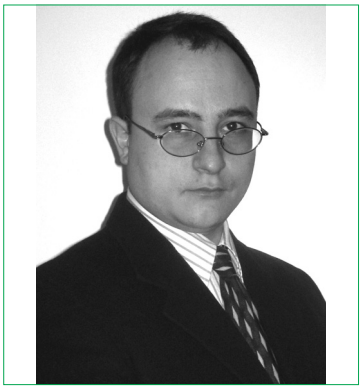
Grachev Yu.V.
Neurorheumatology — clincal multidisciplinary approach. Characteristic and Classification of neuropsychiatric manifestations of systemic rheumatic diseases 54

Neuroimmunology

Podsevatkin V.G., Kiryuhina S.V.
The effects of hyperbaric oxygenation on the neuroimmune system in the model of experimental stress in rats. Short report 58

Information

The Russian Neuroscience Society (RNS) 60
The Russian Society for BioPsychiatry (RSBP) 61
Calendar of events 62
Guidelines for Authors 63



Уважаемые коллеги!

В мае 2005 года в России выходит пилотный номер журнала "Нейронауки" — официального органа Российского нейробиологического общества и Российского общества биопсихиатрии (англ. название журнала — The Russian Journal of Neuroscience). Новый ежемесячный журнал "Нейронауки" станет важным вкладом наших научных обществ в развитие нейронаук в России.

В пилотный номер журнала вошли интересные работы в области нейрофизиологии, нейроэтологии, психофармакологии и психиатрии, представленные по приглашению редакции учеными из России, Украины, Финляндии.

Журнал и далее будет публиковать актуальные экспериментальные и теоретические работы в различных областях нейронаук. С 2006 года журнал "Нейронауки" будет включен в каталоги подписных изданий РФ, а его подписка будет доступна отечественным ученым.

Официальная презентация журнала состоится в мае 2005 года в Санкт-Петербурге в рамках 9-й международной конференции "Стресс и поведение". Сформированный редакционный совет журнала представлен авторитетными отечественными учеными в области клинической и биологической психиатрии, молекулярной нейробиологии и нейрохимии, нейропсихофармакологии, клеточной нейробиологии, нейрофизиологии, фундаментальной и интегративной нейробиологии. Редакцией и издательством ведется активная работа по привлечению ведущих зарубежных ученых к работе над журналом — в качестве соредакторов секций, редакторов тематических сборников и т.д. Проводятся переговоры об издании в 2006—2007 году нашего журнала сразу на двух языках, включая параллельную англоязычную версию "Нейронаук".

Редакцией журнала будут выдерживаться высокие стандарты качества публикаций, принятые в современных международных биомедицинских изданиях. Вместе с тем, будет поддерживаться высокая оперативность рецензирования и редактирования рукописей. Научные статьи, публикуемые в "Нейронауках", будут соответствовать международному уровню, принятому в авторитетных международных нейробиологических изданиях.

Приглашаем членов Российского общества биопсихиатрии и Российского нейробиологического общества, а также всех коллег-нейробиологов и психиатров к сотрудничеству.

Главный редактор журнала
А.В. КАЛУЕВ

Особенности формирования наркотической зависимости у крыс с повышенным андрогенным статусом

ГРОМОВ Л.А., ПИШЕЛЬ В.Я., ФИЛОНЕНКО М.А., КОСЕНКО Н.А., СЕРДЮК Э.А.

Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины, Киев, Украина

В настоящей работе на двух моделях опийной наркомании у крыс линии Вистар разного пола изучены эффекты лекарственных средств, обладающих способностью повышать андрогенный статус животных. Наряду с тестостероном, применяли прогестерон, анастрозол и финастерид. Фармакологическую активность препаратов оценивали по их способности оказывать влияние на добровольное потребление раствора морфина и на степень тяжести абстинентного синдрома у наркозависимых крыс. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о модулирующем влиянии андрогенных гормонов на процесс развития наркотической зависимости.

***Ключевые слова**: опийная наркомания, крысы, андроген-модулирущие средства*

Известно, что пусковым звеном патогенеза опийной наркомании являются изменения опиоидергической системы [5, 9, 11]. В то же время многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют о модулирующем действии стероидных половых гормонов как на синтез эндогенных опиоидных нейропептидов, так и на функционирование опиатных рецепторов головного мозга [11]. Не вызывает сомнений, что патологическое пристрастие к наркотикам определяется их воздействием на эмоциогенные структуры мозга, которые подвержены значительному влиянию основного андрогенного гормона — тестостерона (ТС).

Проведенные нами ранее исследования показали, что и превентивная хирургическая кастрация животных, и токсическое воздействие на гонады способствуют замедлению темпов развития морфиновой зависимости и уменьшению проявлений преципитированной налоксоном абстиненции у самцов и самок крыс [7].

В настоящей работе на двух моделях опийной наркомании у белых крыс разного пола были изучены эффекты лекарственных средств, обладающих способностью повышать андрогенный статус животных. Наряду с ТС в опытах применяли прогестерон — биологический предшественник андрогенов, анастрозол и финастерид — ингибиторы ключевых ферментов биотрансформации ТС в тканях головного мозга (ароматаза) и на периферии (5-альфа-редуктаза). Фармакологическую активность препаратов оценивали по их способности оказывать влияние на добровольное потребление раствора морфина (тест «двух поилок») и на степень тяжести абстинентного синдрома (АС) у наркозависимых крыс.

Материалы и методы

Опыты проводили на половозрелых крысах линии Вистар (разведения Института фармакологии и токсикологии АМН Украины, Киев) обоего пола массой тела в начале экспериментов 170—220 г. Экспериментальные группы животных (предварительно поделенных по половым признакам) формировали случайным образом. Количество животных в каждой группе — 6—10.

Типизация животных в тесте «открытое поле». С целью отбора крыс, склонных к формированию наркотической зависимости, провели предварительное тестирование животных на предмет их устойчивости к эмоциональному стрессу по параметрам поведения в “открытом поле” [8].

Животных по одному высаживали в угол “открытого поля” и в течение 5 мин регистрировали следующие показатели: латентный период пересечения первого квадрата, латентный период захода в центральный квадрат, горизонтальную двигательную активность (по количеству квадратов), вертикальную двигательную активность (по количеству вертикальных стоек с опорой и без нее), количество болюсов и общую продолжительность периодов грумминга. При этом тех крыс, которые характеризовались длительным (больше 10 с) латентным периодом пересечения первого квадрата и низкой горизонтальной активностью (меньше 40 квадратов), считали не устойчивыми к эмоциональному стрессу [8] и отбирали для дальнейшей наркотизации в тесте «двух поилок».

Пероральное самопотребление морфина

Животные контрольной и опытных групп в качестве единственного источника жидкости получали ad libitum водный раствор наркотика в концентрации 0,2 мг/мл в течение 1-й недели, в концентрации 0,3 мг/мл — в течение 2-й недели. С 15-х по 21-е сутки (3-я неделя) животным предоставляли выбор между раствором морфина (0,4 мг/мл) и чистой водой (так называемый двухпоилковый метод формирования психической зависимости, [3]). Тестостерон вводили в различных режимах — однократно и многократно (в течение всего периода наркотизации на протяжении 18 суток или только последние 6 дней). Животным контрольной группы аналогично вводили физиологический раствор в эквивалентном объеме. Регистрировали потребление воды и водного раствора морфина в течение суток. Определяли среднее потребление воды и морфина в группах. Достоверность различий, выявленных между показателями у животных контрольной и опытных групп, оценивали по критерию Стьюдента.

Морфиновый абстинентный синдром

Животным и контрольной и опытных групп вводили внутрибрюшинно (в/б) раствор морфина гидрохлорида на протяжении 13 суток в возрастающих дозах от 5 до 65 мг/кг 2 раза в сутки с интервалом в 8 часов. Морфин-

Таблица 1

Оценка тяжести морфинового абстинентного синдрома

№	Показатель (признак абстиненции)	Количество баллов (за 1 проявление)	Критерий оценки
1	Встряхивание "мокрой собаки"	4	Количество
2	Корчи	4	Количество
3	Диарея	4	Есть/нет
4	Ринорея	4	Есть/нет
5	Птоз	3	Есть/нет
6	Диспноэ	3	Есть/нет
7	Встряхивание передними лапами	3	Количество
8	Пилоерекция	2	Есть/нет
9	Скрежет зубами	2	Количество
10	Оральные гиперкинезы	2	Количество
11	Встряхивание (стереотипное кивание) головой	1	Количество

зависимым животным для провокации абстинентного синдрома в/б вводили налоксон в дозе 1 мг/кг. Тяжесть признаков абстиненции оценивали в баллах через 30 мин после введения налоксона в течение 3 мин и выражали общим индексом абстиненции. При этом обращали внимание на 11 признаков, ряд из которых являлся качественным (например, диарея, ринорея, птоз и т.д., см. табл. 1), остальные — количественными [6].

Изменение андрогенного статуса животных

Изучаемые препараты вводили в дозах, которые вызывали у крыс отчетливые гормональные эффекты [10]: ТС — внутримышечно (в/м) 1 мг/кг самцам и 0,1 мг/кг самкам; прогестерон — 2 мг/кг в/м, финастерид — 0,2 мг/крысу в/б, анастрозол — 5 мг/кг в/б.

Результаты

С учетом индивидуальных особенностей реакции животных на действие морфина при его хроническом потреблении в тесте «двух поилок» был проведен анализ суммарных показателей суточных доз наркотического анальгетика, полученных каждой крысой в течение 6 суток наблюдения. Это позволило распределить животных в экспериментальных группах, выделив три типа чувствительности к аддиктивному действию морфина. Крысы, отнесенные к типу А, получив свободный доступ к двум поилкам после принудительной наркотизации, потребляли до 20 мг/кг морфина, животные типа В — от 21 до 40 мг мг/кг; типа С — свыше 41 мг/кг массы тела. У самцов и самок в контрольных группах было отмечено практически одинаковое соотношение числа животных этих типов, а также количество потребленного морфина (табл. 2).

Однократное введение ТС самцам вызвало уменьшение потребления наркотика в 2,2 раза и существенное перераспределение животных — у половины из них показатели добровольной наркотизации соответствовали типу А. Введение ТС самкам в течение 6 сут и 18 сут привело к разнонаправленным изменениям как суммарных доз морфина, так и соотношения типизированных животных (табл. 2). Различия между количественными показателями контрольной и двух опытных групп степени значимости не достигли ($p>0,05$), однако после длительной андогенизации животных (опыт 2) потребление ими морфина имело выраженную тенденцию к уменьшению (на 22%), а относительно показателя опыта 1 — снизилось на 31% ($p<0,05$). Последнее сопровождалось увеличением числа животных типа А до 40%, причем источниками «пополнения», в отличие от опыта с самцами, были в равной мере типы В и С.

Известно, что к развитию наркотической зависимости наиболее предрасположены животные с низким показателями устойчивости к эмоциональному стрессу [4]. Предварительно проведенная типизация самцов крыс по выраженности активно-поисковой реакции [8] позволила нам выделить из общей популяции животных, неустойчивых к стрессу (их доля составила 60% от общего количества).

На этих крысах было изучено влияние ТС при однократном введении на динамику потребления морфина в тесте «двух поилок». Полученные результаты характери-

Таблица 2

Изменение потребления морфина и распределения крыс по типам действия тестостерона

Экспериментальная группа	Самцы			
	Доза морфина, мг/кг (M ± m)	Тип А, %	Тип В, %	Тип С, %
Контроль (n = 10)	57,8 ± 8,0	0	30	70
Опыт (n = 6) ТС однократно	26,6 ± 6,8 *	50	50	20
	Самки			
Контроль (n = 10)	47,6 ± 4,0	0	20	80
Опыт 1 (n = 9) ТС 6 сут	53,8 ± 3,6	0	11	89
Опыт 2 (n = 10) ТС 18 сут	37,0 ± 6,6	40	0	60

Таблица 3

Динамика изменений добровольного потребления раствора морфина у крыс-самцов после однократного введения тестостерона (1 мг/кг)

День опыта	Суточная доза морфина, мг/кг (M ± m)	
	Контроль (n = 10)	Тестостерон n = 10)
1	8,0 ± 1,2	2,7 ± 0,7 *
2	4,9 ± 0,9	2,3 ± 0,6 *
3	5,3 ± 0,3	2,1 ± 0,8 *
4	7,6 ± 2,5	3,7 ± 1,0
5	5,1 ± 0,9	3,2 ± 0,7
6	7,6 ± 2,5	3,7 ± 0,1
Примечание. * — различия достоверны при p < 0,05		

зуются прежде всего нивелированием индивидуальных особенностей реакции животных на действие морфина (табл. 3). Эффект ТС наиболее выражен в первые сутки после введения — отмечено уменьшение средней суточной дозы морфина у крыс опытной группы в 3 раза относительно контроля. В последующие двое суток андрогенизированные животные продолжают потреблять наркотический раствор в значительно меньших количествах, чем контрольные, и эта тенденция сохраняется до окончания срока наблюдения.

В следующей серии опытов, выполненных на модели физической зависимости от морфина, критерием оценки действия проандрогенов была степень тяжести АС, выражаемая индексом абстиненции [8].

Предварительное введение ТС самцам (ежедневно в течение 5 сут) и прогестерона самкам не оказало существенного влияния на процесс формирования и экспрессию АС, хотя у самцов отмечалась выраженная тенденция к повышению индекса абстиненции (на 40,4% относительно контроля).

После однократной инъекции ТС за 2 ч до налоксонового теста индекс абстиненции у самцов увеличился в 1,9 раза, у самок — в 2 раза (рис. 1). Причем этот эффект был отмечен уже на 10-й день морфинизации, что указывает на ускорение темпа формирования наркотической зависимости. Тяжело протекала абстиненция у подопытных животных (особенно самок) и на 14-й день эксперимента.

В аналогичных условиях постановки опытов прогестерон не повлиял на величину индекса абстиненции у самок. Действие этого гестагена проявилось лишь при его длительном введении — после 13 дней инъекций налоксоновый тест выявил существеннное повышение индекса абстиненции у самцов и самок опытных групп (рис. 1). ТС в таких хронических опытах не изменял показатели абстиненции у самцов, а дигидротестостерон вызывал уменьшение индекса АС на 43% (на уровне тенденции). В аналогичных условиях финастерид практически не оказывал влияния, тогда как анастрозол способствовал повышению индексов абстиненции, особенно выраженную у самцов (рис. 1).

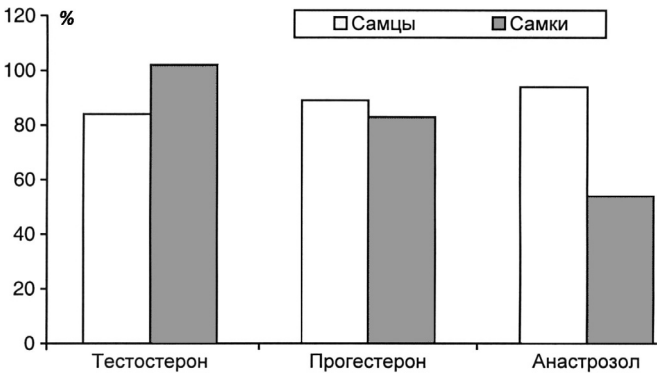


Рис. 1. Увеличение степени тяжести абстинентного синдрома под влиянием тестостерона и прогестерона (в процентах по отношению к контрольным показателям, принятым за 0%)

Обсуждение

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о модулирующем влиянии андрогенных гормонов на процесс развития наркотической зависимости. Это влияние проявляется на всех стадиях процесса — от формирования влечения (пристрастия) к наркотику до экспрессии абстиненции. Причем темп развития зависимости от морфина у крыс, получавших ТС в наших опытах, был существенно ускорен. Эти данные согласуются с результатами Celerier et al. (2003) [13] об усугублении тяжести абстиненции под воздействием андрогенного анаболического стероида нандролона.

Установленное на экспериментальной модели психической зависимости (тест «двух поилок») уменьшение добровольного потребления раствора морфина после однократного введения ТС самцам и увеличение числа крыс типа А указывает на возможность прямого потенцирования андрогенным гормоном действия наркотика. В условиях свободного выбора животное прекращало потреблять морфин после приема небольшой дозы в том случае, когда эта доза была достаточной для получения «желаемого» эффекта. К аналогичному выводу пришли авторы, установившие факт уменьшения потребления этанола у крыс с алкогольной зависимостью в результате потенцирующего действия трифтазина [2]. К проявлениям синергизма морфина и ТС могут быть отнесены и результаты определения индексов абстиненции у самцов и самок крыс, получивших одну инъекцию гормона перед тестированием. Известно, что андрогены способны вызывать умеренный наркотический и анестезирующий эффекты, однако их доминирующей функцией является регуляторная. ТС может служить своеобразным потенцирующим фактором развития наркомании: длительный прием небольших доз морфина сопровождается повышением уровня андрогенов в сыворотке крови и активацией «мужского» полового поведения [1].

С другой стороны, синтез эндогенных опиоидных нейропептидов, образование и чувствительность рецепторов опио-

идергической системы зависят от половых гормонов [11, 14, 15]. Увеличение количества и повышение аффинитета опиатных рецепторов при длительной андрогенизации (в наших опытах от 11 до 18 сут), очевидно, является одной из возможных причин уменьшения потребления морфина животными с психической зависимостью, ускоренного развития толерантности к анальгетическому действию препарата и тяжелого течения абстиненции у морфинзависимых крыс.

В клетках предстательной железы и семенных пузырьков ТС восстанавливается в дигидротестостерон (ДГТ). Блокирование этого процесса финастеридом, как и введение ДГТ, не оказывало существенного влияния на степень тяжести АС у наркозависимых крыс. Другой путь метаболизма ТС — ароматизация его молекулы с образованием эстрадиола в структурах головного мозга, ответственных за регуляцию сексуального поведения (преоптическая область и медиобазальные ядра гипоталамуса).

Установленное в наших опытах повышение индексов абстиненции у морфинзависимых крыс, получавших ингибитор ароматазы анастрозол, наводит на мысль, что гормональная регуляция эмоциональных реакций и мотиваций может быть ключевым звеном патогенеза наркотической зависимости. Клинические данные относительно частоты и динамики формирования наркозависимости у мужчин и женщин в большинстве случаев согласуются с результатами экспериментальных исследований и подтверждают сделанные выводы [12, 13].

Литература

1. Андронова Л.М., Барков Н.К. Значение половых отличий и изменение половой функции при наркоманиях и их лечении // Фармакология и токсикология. — 1981. — №3. — С. 362—376.

2. Барков Н.К., Несмелов Н.Б. Изменение потребления этанола белыми крысами при действии нейролептиков и транквилизаторов // Фармакология и токсикология. — 1976. — №1. — С. 5—9.

3. Борисова Е.В., Русаков Д.Ю., Судаков С.К. Различия характеристик опиатных и катехоламинергических рецепторов стриатума и коры головного мозга крыс линий Fisher-344 и Wag/GSto могут обусловливать различия в положительно-подкрепляющем действии морфина // Бюллетень эксперим. биологии и медицины. — 1992. — Т. 114, №9. — С. 296—298.

4. Гарбузова С.М. Нейрофізіологічний аналіз ролі емоційного стресу у формуванні морфінної мотивації // Нейрофизиология/Neurophysiology. — 1999. — Т. 31, №3. — С. 245—248.

5. Головко А.И., Леонтьева Л.В., Головко С.И. и др. Нейрохимические механизмы формирования абстинентного синдрома при опиатной наркомании: роль опиоидергических нейромедиаторных систем // Нейрохимия. — 2003. — Т. 20, №4. — С. 245—258.

6. Громов Л.О., Філоненко М.А. Нейромедіаторні та нейропептидні механізми розвитку абстинентного синдрому у морфінзалежних тварин // Нейрофизиология/Neurophysiology. — 1999. — Т. 31, №2. — С. 138—143.

7. Дичаківська О.В. Участь статевих гормонів у патогенезі наркоманії // Таврич. журн. психиатрии. — 2000. — Т. 4, №1 (12). — С. 15—16.

8. Коплик Е.В. Метод определения критерия устойчивости крыс к эмоциональному стрессу // Вестник новых мед. технологий. — 2002. — Т. 9, №1. — С. 16—18.

9. Панченко Л.Ф., Теребилина Н.Н., Гуревич К.Г. Опиоидные рецепторы в патогенезе наркомании // Нейрохимия. — 2002. — Т. 19, №1. — С. 26—32.

10. Резніков О.Г. Механізми розвитку функціональної патології репродукції та адаптації в ранньому отогенезі // Журн. АМН України. — 1998. — Т. 4, №2. — С. 216—233.

11. Филоненко М.А., Дичаковская О.В. Опиоидергическая система как фармакологическая мишень наркотиков типа морфина и ее модуляция половыми гормонами // Успехи совр. биологии. — 2004. — №5. — С. 489—517.

12. Ali B.H., Sharif S.I., Elkadi A. Sex differences and the effect of gonadectomy on morphine-induced antinociception and dependence in rats and mice // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 1995. — Vol. 22, №5. — P. 342—344.

13. Celerier E., Yazdi M. T., Castane A., Ghozland S., Nyberg F., Maldonado R. Effects of nandrolone on acute morphine responses, tolerance and dependence in mice // Eur. J. Pharmacol. — 2003. — Vol. 465. — P. 69—81.

14. Johansson P., Hallberg M., Kindlundh A., Nyberg F. The effect on opioid peptides in the rat brain, after chronic treatment with the anabolic androgenic steroid, nandrolone decanoate // Brain Res. Bull. — 2000. — Vol. 51. — P. 413—418.

15. Johansson P., Ray A., Zhou Q., Huang W., Karlsson K., Nyberg F. Anabolic androgenic steroids increase beta-endorphin levels in the ventral tegmental area in the male rat brain // Neurosci. Res. — 1997. — Vol. 27. — P. 185—189.

16. Klein L.C., Popke E.J., Grunberg N.E. Sex differences in effects of predictable and unpredictable footshock on fentanyl self-administration in rats // Exp. Clin. Psychopharmacol. — 1997. — Vol. 5, №2. — P. 99—106.

Formation of morphin addiction in rats with increased androgene tone

GROMOV L.A., PISHEL V.YA., FILONENKO M.A., KOSENKO N.A., SERDUK E.A.

Pharmacology Research Institute AMN, Kiev, Ukraine

Here we use two models of opiate addiction in albino male and female Wistar rats to assess the effects of androgene-modulating substances — testosterone, progesterone, anastrosol and finasterid. Our data show that these agents may markedly affect the development of morphin addiction in rats.

***Key words**: opiate addiction, rats, androgene-modulating drugs*

Нейропротекторные эффекты антигипоксантов амтизола и триметазидина при острой гипоксии и ишемии мозга

ЗАРУБИНА И.В., ШАБАНОВ П.Д.

Кафедра фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург, Россия

В опытах на крысах моделировали острую гипоксию в барокамере «подъемом на высоту» 11000 м со скоростью 30 мин и экспозицией на высоте в течение 30 мин. Антигипоксанты амтизол и триметазидин (12,5—100 мг/кг) оказывали сходный защитный эффект при острой гипоксии, снижая гибель животных до 20—25%. В случае перевязки правой сонной артерии (модель ишемии мозга) и последующей острой гипоксии амтизол в большей степени, чем триметазидин, защищал правое (ишемическое) полушарие в сравнении с левым (гипоксическим) полушарием. Это доказано при определении содержания адениннуклеотидов (креатинфосфат, АТФ, АДФ, АМФ, энергетический заряд) и оценки процессов перекисного окисления липидов (малоновый диальдегид, гидроперекиси) и систем антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза, каталаза) в мозге животных. Таким образом, амтизол в большей степени, чем триметазидин, способен повышать переносимость мозгом снижения кровотока на фоне гипоксии с сохранением клеточных функций до момента включения механизмов компенсации кровотока по коллатералям. Антигипоксические свойства триметазидина расширяют возможности его применения в качестве церебропротектора при гипоксии и ее сочетании с ишемией.

Ключевые слова: *гипоксия, ишемия мозга, антигипоксанты, амтизол, триметазидин, адениннуклеотиды, перекисное окисление липидов, антиоксидантные системы*

Введение

Головной мозг обладает высокой чувствительностью к дефициту кислорода вследствие особенностей его кровоснабжения, низких запасов высокоэнергетических фосфорных соединений и углеводов, высокого кислородного запроса нейронов. В связи с этим практическая медицина постоянно сталкивается с необходимостью защиты мозга и организма в целом от недостатка кислорода с помощью антигипоксантов, теоретическая и экспериментальная разработка ряда из которых проводится на кафедре фармакологии Военно-медицинской академии [3]. Эталонным препаратом этого класса является амтизол, защищающий мозг при различных патологиях, в основе формирования которых ключевую роль играют гипоксические и ишемические расстройства. Несмотря на то, что последние годы ряд антигипоксантов значительно расширился, поиск новых фармакологических средств с антигипоксическими свойствами остается важной задачей медицины. Внимание исследователей привлекает триметазидин (предуктал), применяемый при лечении ишемических повреждений миокарда, терапевтическая эффективность которого обусловлена его цитопротекторным действием, сохраняющим пул макроэргических фосфатов, ионное равновесие, кислотно-щелочное состояние кардиомиоцитов [13]. Универсальность препаратов метаболического типа действия позволяет их применять для коррекции обменных нарушений в различных органах и тканях. Однако защитное действие триметазидина при повреждениях головного мозга гипоксического генеза не изучено. Перспективы расширения области возможного использования триметазидина в клинической практике для предупреждения гипоксических и ишемических нарушений метаболизма головного мозга представляют практический интерес. Цель работы заключалась в сравнительной характеристике антигипоксических свойств триметазидина и амтизола при экспериментальной острой гипоксии головного мозга.

Материалы и методы

Опыты проведены на белых крысах-самцах массой 160—180 г (по 8—10 животных в каждой изучаемой группе). Опытным группам вводили внутрибрюшинно за 30 мин до подъёма в барокамере триметазидин (вастарел, «Biopharma», Франция) и амтизол (субстанция в виде порошка, растворенного в 0,9%-ном растворе натрия хлорида) в дозах 12,5; 25; 50 и 100 мг/кг массы тела. Контрольным животным вводили в равном объеме 0,9%-ный раствор натрия хлорида. Высота подъема при определении выживаемости животных составляла 11 000 м, при изучении метаболизма мозга — 8000 м, скорость подъема — 50 м/с, длительность экспозиции — 30 мин. Для сравнения метаболических эффектов, оказываемых препаратами при гипоксии и ее сочетании с ишемией, перед «подъемом» крыс на высоту перевязывали правую общую сонную артерию, в результате чего левое полушарие мозга испытывало воздействие гипоксии, а контрлатеральное (правое) — сочетание двух факторов: гипоксии и ишемии. Метаболическую активность мозга оценивали по содержанию в замороженных в жидком азоте тканях фосфокреатина, АТФ, гликогена, лактата [4]. О процессах перекисного окисления липидов судили по содержанию в органах гидроперекисей липидов и малонового диальдегида [8], о функциях антиоксидантных систем — по активности каталазы [10] и супероксиддисмутазы [1]. Полученные результаты обрабатывали методами вариационной статистики с использованием для оценки достоверности различий t-критерия Стьюдента.

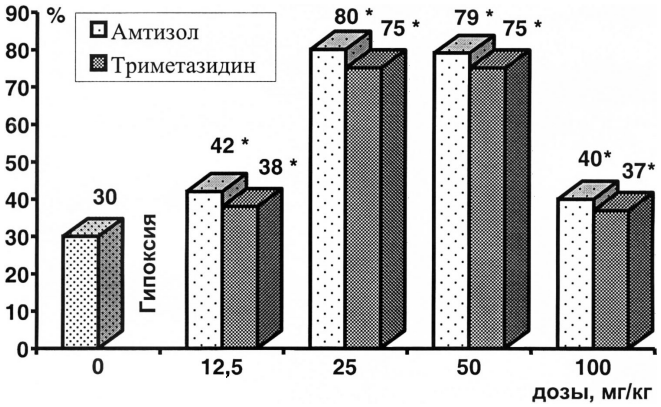


Рис. 1. Влияние амтизола и триметазидина на выживаемость крыс при острой гипоксии (– p < 0,05 в сравнении с группой крыс, перенесших гипоксию)*

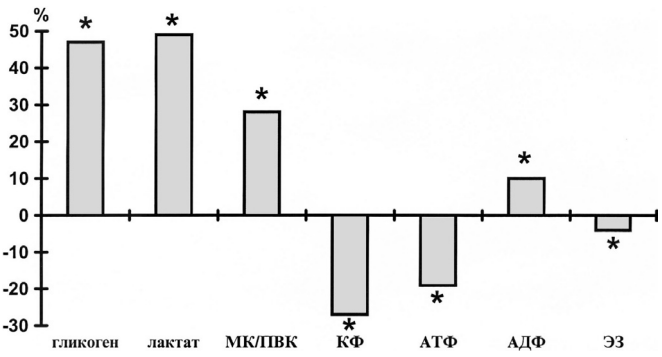


*Рис. 2. Метаболические эффекты триметазидина в мозге крыс при острой гипоксии по отношению к эффектам амтизола. МК – молочная кислота; ПВК – пировиноградная кислота; КФ – креатинфосфат; АТФ – аденозинтрифосфат; АДФ – аденозиндифосфат; ЭЗ – энергетический заряд; * – p < 0,05*

Результаты исследования и их обсуждение

Введение за 30 мин до «подъема» крыс «на высоту» амтизола и триметазидина в дозах 12,5—100 мг/кг повышало резистентность животных к кислородному голоданию (рис. 1). Наибольший процент выживаемости крыс наблюдали при введении препаратов в дозах 25 и 50 мг/кг. В дальнейших экспериментах использовали равную оптимальную дозу препаратов 25 мг/кг, при которой выживаемость крыс «на высоте» на фоне действия амтизола составляла 80%, на фоне действия триметазидина — 75%.

Таким образом, профилактическое введение перед гипоксическим эпизодом препаратов сглаживает симптомы общего кислородного голодания и повышает устойчивость крыс к кислородному голоданию, что свидетельствует о высокой антигипоксической активности амтизола и триметазидина и может рассматриваться как один из способов достижения срочной адаптации к гипоксии.

Известно, что амтизол и триметазидин оказывает фармакологические эффекты только при патологии, не обнаруживая заметного воздействия в физиологических условиях [11]. Действительно, введение интактным животным амтизола и триметазидина не вызывало заметных метаболических изменений в мозге животных. При острой гипоксии метаболические эффекты амтизола и триметазидина во многом были сходны. Оба препарата предотвращали в головном мозге крыс развитие лактатного ацидоза, повышали энергетический заряд аденинуклеотидной системы, препятствовали активации процессов перекисного окисления липидов и угнетению активности антиоксидантных систем.

В то же время выявлены достоверные различия в метаболических эффектах триметазидина по отношению к эталонному антигипоксанту амтизолу. В мозге крыс, получавших до гипоксии триметазидин, содержание гликогена на 47% было выше, чем в мозге крыс, защищенных амтизолом (рис. 2). Содержание лактата на фоне действия триметазидина на 49% превосходило уровень лактата в группе крыс, получавших амтизол. При этом величина отношения лактата к пирувату на 28% была больше, чем в мозге крыс, защищенных амтизолом. Амтизол проявлял более выраженные свойства, стабилизирующие макроэргический пул в мозге. Так, в группе животных, защищенных амтизолом, содержание креатинфосфата было на 27% выше, чем в группе крыс с триметазидином. Содержание АТФ у крыс, получавших амтизол, на 19% превышало уровень АТФ в мозге крыс, защищенных триметазидином. Содержание АДФ в мозге крыс на фоне действия амтизола на 10% было ниже, чем у крыс, получавших триметазидин. Эти различия в аденинуклеотидном пуле сопровождались снижением величины энергетического заряда в мозге крыс, защищенных триметазидином, по сравнению с группой крыс, получавших амтизол. Содержание глюкозы, пирувата, а также продуктов перекисного окисления липидов (гидроперекисей липидов, малонового диальдегида) и активность антиоксидантных систем при введении триметазидина достоверно не отличались от значений в группе крыс, защищенных амтизолом.

Таким образом, различия метаболических эффектов триметазидина и амтизола в мозге крыс при острой гипоксической гипоксии наблюдались лишь в энергетическом звене метаболизма. На процессы перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных систем при острой гипоксии препараты оказывали однонаправленное действие.

Антиоксидантные эффекты триметазидина впервые были продемонстрированы в работах I. Maridonneaue-Parini и соавторов на изолированном сердце и связаны с наличием у него прямой антирадикальной активности [12]. В последующем одни авторы не находили достаточно убедительных доказательств прямых антирадикальных свойств у триметазидина [9], другие полагали, что они обусловлены коррекцией нарушений энергетического обмена и трансмембранного переноса ионов [3]. Предыдущими нашими исследованиями показано [2], что в отличие от амтизола, проявляющего свойства истинного антиоксиданта, триметазидин при фоне ишемии и гипоксии препятствует образованию свободных радикалов кислорода, индуцируемых при активации метаболизма катехоламинов.

Известно, что особенно тяжело протекают варианты гипоксии, которые сочетаются с нарушениями мозгового кровотока. Подобные ситуации могут возникать при высотных полетах и сочетанном воздействии таких факторов полета, как изменение газовой среды при разгерметизации кабин летательных аппаратов, тяжелые перегрузки, превышающие допустимый порог, ортостатическая неустойчивость. В клинической медицине близкие варианты подобной патологии встречаются при нарушениях мозгового кровообращения, которые нередко сопровождаются

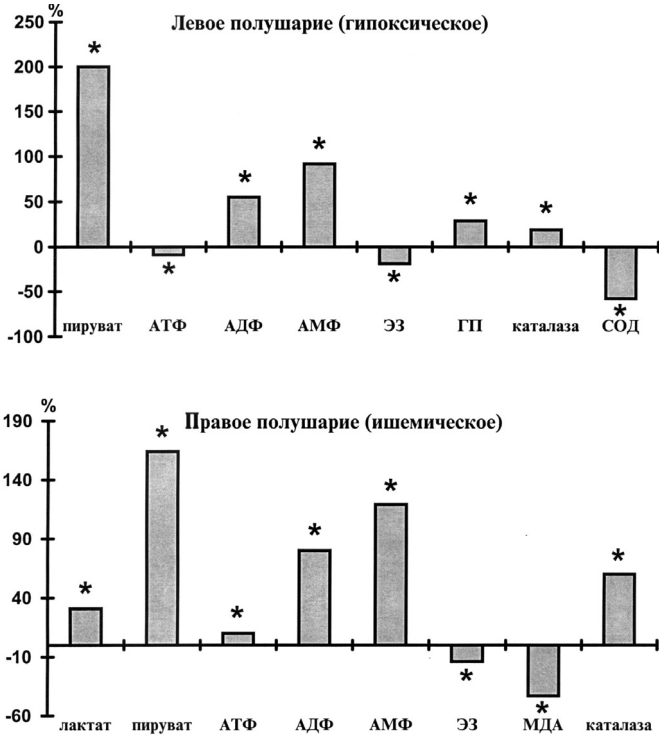


*Рис. 3. Метаболические эффекты триметазидина в полушариях мозга крыс при острой гипоксии и сочетании ее с ишемией по отношению к эффектам амтизола. АТФ — аденозинтрифосфат; АДФ — аденозиндифосфат; АМФ — аденозинмонофосфат; ЭЗ — энергетический заряд; ГП — гидроперекиси; МДА — малоновый диальдегид, СОД — супероксиддисмутаза. * — p < 0,05*

острой дыхательной недостаточностью центрального происхождения. В связи с этим была проведена сравнительная оценка эффектов изученных препаратов в мозге, левое полушарие которого перенесло острую гипоксию продолжительностью 90 мин, правое — сочетание гипоксии с ишемией. При этом выявлены достоверные различия между метаболическими эффектами амтизола и триметазидина в полушариях. Так, в левом (гипоксическом) полушарии на фоне действия триметазидина содержание пирувата на 200% было выше, чем в группе крыс, получавших амтизол (рис. 3). В правом (ишемическом) полушарии при введении триметазидина содержание лактата на 31%, а пирувата на 164% было выше, чем на фоне действия амтизола ($p<0,05$).

Триметазидин по сравнению с амтизолом обладал менее выраженным нормализующим действием на адениннуклеотидный пул. Так, в левом полушарии содержание АТФ на 9% было меньше, содержание АДФ на 55% и АМФ на 92% выше, чем при введении амтизола ($p<0,05$). При этом величина энергетического заряда аденинnуклеотидов на 19% была меньше, чем в группе крыс с амтизолом ($p<0,05$). В правом полушарии при введении триметазидина содержание АДФ на 80% и АМФ на 119% превышало уровень нуклеотидов на фоне действия амтизола. Величина энергетического заряда нуклеотидного пула на 14% была ниже, чем при введении амтизола ($p<0,05$).

В антиоксидантных свойствах препаратов также выявлены достоверные различия. В левом (гипоксическом) полушарии триметазидин на 29% меньше, чем амтизол, препятствовал накоплению гидроперекисей липидов ($p<0,05$). Содержание малонового диальдегида в правом полушарии на фоне действия триметазидина было на 43% достоверно ниже, чем при введении амтизола. Триметазидин, в отличие от амтизола, не оказывал действия на активность супероксиддисмутазы в гипоксическом полушарии. В то же время активность каталазы на фоне действия триметазидина в левом и правом полушариях была выше на 19% и 60% соответственно, чем при введении амтизола ($p<0,05$).

Заключение

Таким образом, по совокупности метаболических эффектов при острой гипоксии и сочетании ее с ишемией головного мозга триметазидин сходен с эталонным антигипоксантом амтизолом. Изучение влияния препаратов на метаболические изменения в мозге крыс, перенесших острую гипоксию на фоне окклюзии правой общей сонной артерии показало, что большинство благоприятных эффектов амтизола более выражены в полушарии, испытывающем более тяжелое воздействие. По-видимому, амтизол в большей степени, чем триметазидин, способен повышать переносимость мозгом снижения кровотока на фоне гипоксии с сохранением клеточных функций до момента включения механизмов компенсации кровотока по коллатералям.

Выявленные свойства триметазидина повышать резистентность животных и сохранять метаболическую активность мозга при острой гипоксии и осложнении ее ишемией позволяют рассматривать препарат как антигипоксант специфического типа действия согласно «Методическим рекомендациям по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств» [5]. Антигипоксические свойства триметазидина расширяют возможности его применения в качестве церебропротектора при гипоксии и ее сочетании с ишемией.

Литература

1. Дубинина Е.Е., Сальникова Л.А., Ефимова Л.Ф. Активность и изоферментный спектр супероксиддисмутазы эритроцитов и плазмы крови человека // Лаб. дело. — 1983, №10. — С. 30—33.

2. Зарубина И.В., Миронова О.П., Криворучко Б.И., Смирнов А.В. Антиоксидантная активность антигипоксантов, производных тиомочевины, тиадиазола и пиперазина в модельных системах in vitro // Вопр. биол. мед. и фармацевт. химии. — 2001. — №1. — С. 51—55.

3. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов, СПб.: Н-Л, 2004. — 368 с.

4. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. — М., 1987. — 386 с.

5. Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств. — М, 1990. — 19 с.

6. Романова Л.А., Стальная И.Д. Определение гидроперекисей липидов с помощью тиоцианата аммония // Современные методы в биохимии. — М., 1977. — С. 64—66.

7. Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. — М., 1977. — 250 с.

8. Тихазе А.К., Ланкин В.З., Колычева С.В. и др. Является ли триметазидин антиоксидантом? // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1998. — Т. 126, №11. — С. 551—554.

9. Bergmeyr H.U. Methods of enzymatic analysis. 2nd Engl. Ed. — London-New York: Acad. Press, 1974. — P. 438—444.

10. Guarnieri C., Muscari C. Beneficial effects of trimetazidine on mitochondrial function and superoxide production in the cardiac muscle of monocrotaline-treated rats // Biochem. Pharmacol. — 1988. — Vol. 37, Suppl. 24. — P. 4685—4688.

11. Marbach E.P., Weil M.H. Rapid enzymatic measurement of blood lactate and pyruvate // Clin. Chem. — 1967, №13. — P. 314—325.

12. Maridonneaue-Parini K., Harpey C. Effects of trimetazidine on membrane damage induced by oxygen free radicals in human red cells // Brit. J. Clin. Pharmacol. — 1985. — Vol. 20. — P. 148—151.

13. Singh B., Mody F.V., Schelbert H. et al. Assessment of the mechanism of action of novel metabdically active antianginal agent (trimetazidine) by positron emission tomography (PET) // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1996. — Vol. 27, Suppl. A. — P. 934—942.

Neuroprotective effects of antihypoxants amtizol and trimetazidine in acute hypoxia and brain ischemia

ZARUBINA I.V., SHABANOV P.D.

Military Medical Academy, 6, Lebedeva street, St.Petersburg, 194044, Russia

In the experiments on rats, an acute hypoxia was modeled in hypoxic chamber by lifting animals to a "height" equivalent to 11 km, at 50 m/s, for 30 min. Antihypoxants amtizol and trimetazidine (12,5—100 mg/kg) possessed similar protective effects against acute hypoxia decreasing mortality of rats up to 20—25%. After occlusion of the right arteria carotis (a model of the brain ischemia) and subsequent acute hypoxia, amtizol better than trimetazidine protected the right (ischemic) compared to the left (hypoxic) hemisphere, as assessed by adenine nucleotides (creatine phosphate, AMP, ADP, AMP, energy charge), lipid peroxidation (malonic dialdehyde, hydroperoxides) levels and antioxidant systems (superoxide dismutase, catalase) in the brain. Therefore, amitzol more than trimetazidine enhances the defensive properties of the brain to the decrease of blood flow and acute hypoxia with maintenance of cell functions before switching on mechanisms of blood flow compensation through collaterals. The antihypoxic properties of trimetazidine allow us to qualify this compound as effective and potent cerebroprotector, both in hypoxia and ischemia.

***Key words**: hypoxia, brain ischemia, antihypoxants, amtizol, trimetazidine, adenine nucleotides, lipid peroxidation, antioxidant systems*

Эглонил: место препарата в системе фармакотерапии

СЫРОПЯТОВ О.Г., ДЗЕРУЖИНСКАЯ Н.А., АСТАФУРОВ Л.А.

Восточно-европейская академия психотерапии —
Исследовательский центр консультативной психиатрии и психотерапии, Киев, Украина

В обзорной статье представлены данные об эффективности использования сульпирида (эглонил) в психиатрической и общей медицинской практике. Делается вывод о его высокой терапевтической эффективности в случае правильного использования низких или высоких доз при различных психопатологических состояниях и экономической целесообразности по сравнению как с традиционными психотропными средствами, так и антипсихотическими препаратами нового поколения.
***Ключевые слова**: сульпирид, психофармакотерапия, шизофрения, депрессия, соматоформные расстройства, фармакоэкономика*

Сульпирид (Эглонил) относится к группе атипичных нейролептиков — замещенных бензамидов (ЗБ) и является первым препаратом этой группы. Синтезированный в лаборатории французской фармацевтической фирмы "Delagrange" в 1967 г., препарат до сих пор не потерял своего значения и успешно применяется как в психиатрии, так и в общемедицинской практике. В настоящее время группа ЗБ включает следующие производные: сульпирид (Eglonil, Dogmatil, Synedil), амисульпирид (Solian), тиаприд (Tiapridal, Equilian), сультоприд (Barnetil), вералиприд (Agreal), ремоксиприд, раклоприд.

Несмотря на большое количество исследований, посвященных препаратам этой группы, механизм их действия до конца не исследован, а их клинические эффекты столь разнообразны, что это дало основание выделить ЗБ в отдельную группу специфических нейролептических поливалентных препаратов с тимоаналептическим компонентом действия — тимонейролептиков [1].

Аналогично традиционным нейролептикам, механизм действия ЗБ опосредуется главным образом через дофаминергические рецепторы ЦНС. Результаты недавно проведенных экспериментальных исследований свидетельствуют, что препарат воздействует не только на D2-дофаминовые рецепторы, но и на D3- и D4-дофаминовые рецепторы. Кроме того, ЗБ оказывают некоторое влияние на глутаматовые рецепторы и имеют слабое сродство к серотонинергическим, норадренергическим, гистаминергическим и ГАМК-ергическим рецепторам [2]. С воздействием на эти рецепторы связаны такие побочные эффекты классических нейролептиков, как чрезмерная седация, гипотензия, сухость слизистых, нарушения сердечного ритма, экстрапирамидные расстройства. Незначительность экстрапирамидных расстройств при лечении препаратами из группы ЗБ объясняется тем, что их воздействие на дофаминергические рецепторы стриатума выражено незначительно по сравнению с влиянием на дофаминергические структуры лимбической системы и гиппокампа [3]. В табл. 1 представлены обобщенные данные по связыванию in vitro некоторых современных антипсихотических препаратов различными рецепторными системами, что в конечном счете и представляет различия в характере терапевтического действия.

С учетом приведенных данных, все новые антипсихотические препараты могут быть подразделены в зависимости от способности связываться с рецепторами на три группы:

1) антагонисты дофаминовых D2-рецепторов (сульпирид, амисульпирид);

2) антагонисты D2-, 5-HT2 и α1-рецепторов (рисперидон, зипразидон и сертиндол);

3) мультирецепторные антагонисты (клозапин, оланзапин, кветиапин) [4].

Важнейшее значение для реализации антипсихотического действия и экстрапирамидных побочных явлений имеет значение D2-дофаминовых рецепторов в нигростриальных и лимбических областях мозга. К вероятным клиническим проявлениям такой блокады относятся антипсихотическое и седативное действия, экстрапирамидные явления, а также усиление выработки гормона пролактина и, как следствие, галакторея, нарушения менструального цикла, нарушения водного обмена, остеопороз и некоторые другие эффекты, связанные с воздействием на туберинфондибулярную систему, а также развитие феномена гиперчувствительности и малокурабельных поздних дискинезий при длительной блокаде D2-рецепторов [5].

Таблица 1

Рецепторное взаимодействие различных современных нейролептиков

Нейролептик	D1	D2	5-HT2	α-НА	АХ	Н1
Сульпирид	—	+++	—	—	—	—
Рисперидон	—	+++	+++	+++	—	—
Клозапин	++	+++	+++	++	—	—
Оланзапин	++	++	++	++	+++	++
Кветиапин	+	+	+	+++	—	++

Примечание. D1, D2 — дофаминовые рецепторы, 5-HT2 — серотониновые рецепторы, α-НА — α-адренорецепторы, АХ — холинергические рецепторы, Н1 — рецепторы гистамина

Таблица 2

Синдромы-мишени действия сульпирида (эглонила) у больных с негативной симптоматикой (I тип)

Синдромы	Диапазон суточных доз (мг)
Депрессивные состояния (постшизофреническая депрессия)	200—400
Депрессивно-бредовые состояния (депрессивно-параноидные, депрессивно-ипохондрические, деперсонализационные, астено-анергические)	200—400
Дефицитарные состояния (апато-абулические, эмоциональная нивелировка, аутизм, социальная изоляция)	200—400
Когнитивные нарушения	200—400
Психомоторные нарушения (манерность, кататоническая симптоматика)	200—400

Из пяти выделенных в настоящее время дофаминовых рецепторов первые два типа (D1, D2) являются постсинаптическими. Блокада этих рецепторов прерывает дофаминергическую передачу в синапсе. В то же время существуют подтипы этих рецепторов и на пресинаптической мембране (D3, D4), взаимодействие с которыми оказывает прямо противоположный — стимулирующий (дезингибирующий) эффект, развивающийся вследствие выхода в клеточную мембрану дофамина. К дезингибирующим антипсихотическим препаратам можно отнести сульпирид.

С 1969 г. не прекращаются исследования, посвященные применению сульпирида для лечения психических расстройств. Целый ряд публикаций [1, 2, 6—8] указывает на бесспорную активность сульпирида в отношении продуктивной симптоматики. Препарат обладает антипсихотическим, антидепрессивным, антигаллюцинаторным, антибредовым и другими свойствами [1, 7]. Средняя доза сульпирида при лечении психотических состояний составляет 600—1200 мг/сут.

Важное значение при лечении шизофрении придается способности антипсихотических препаратов воздействовать на негативную симптоматику. Активирующие и соматотропные свойства позволяют считать сульпирид средством первого выбора при терапии небредовых ипохондрических состояний, формирующихся в рамках вялотекущей шизофрении (шизотипических расстройств) [15]. Следует отметить, что в указанном исследовании выявились респондеры и нонреспондеры на лечение эглонилом. Респондерами были преимущественно больные с сенсоипохондрией, а нонреспондерами больные с идеоипохондрией. Негативный результат лечения эглонилом больных с идеоипохондрией в этом исследовании находит свое объяснение в применение низких доз препарата (400—1200 мг/сут). При идеоипохондрии следовало назначать более высокие дозы эглонила в интервале 1200—1800 мг/сут. Фармакологические эффекты сульпирида в зависимости от принимаемой пациентом дозы препарата изучались С.Н. Мосоловым с сотрудниками [12, 13]. Так, в низких дозах (вследствие блокады обратного захвата дофамина) он проявляет активирующее действие, а в высоких дозах — нарушает дофаминергическую передачу. При оценке глобальной эффективности эглонила у больных шизофренией обращает на себя внимание его бимодальность. Максимальный терапевтический эффект наблюдается в интервале доз 200—400 мг/сут, при применении доз выше 500 мг/сут наблюдается некоторый "провал", и эффективность вновь нарастает при использовании дозы 1200—1400 мг/сут. Анализ клинического состояния пациентов, у которых имела место эффективность в этих диапазонах доз, показал, что в первый пик (дозы 200—400 мг) попали два рода состояний — депрессивные и депрессивно-бредовые, т.е. связанные с гипотимным аффектом, и состояния с преобладанием негативной симптоматики — аутистические расстройства и кататоническая симптоматика (кластер дефицитарных симптомов). Второй пик (дозы 600—1800 мг/сут) приходится на собственно бредовые психозы. Было выделено два вида состояний: параноидные галлюцинаторно-бредовые психозы и паранойяльные (ипохондрические). В этих случаях дозы не только приближались к максимальным, но и соблюдалось правило нарастания клинического эффекта с увеличением дозы. С.Н. Мосолов [13] выделяет следующие синдромы — мишени действия сульпирида у больных с негативной симптоматикой (I тип) и позитивной симптоматикой (II тип).

Пересмотр патогенеза шизофрении позволил отметить, что ядерными симптомами заболевания являются не позитивные, а негативные и когнитивные расстройства. Шизофрения характеризуется не только снижением префронтальной активности дофамина (что является причиной дефицитарной симптоматики), но и повышением активности дофамина в мезолимбических дофаминовых нейронах (что является причиной позитивной симптоматики). Становится все более очевидным, что дисфункция других моноаминергических систем может вносить в патофизиологию шизофрении не менее важный вклад. В ча-

Таблица 3

Синдромы-мишени действия сульпирида (эглонила) у больных с позитивной симптоматикой (II тип)

Синдромы	Диапазон суточных доз (мг)
Параноидные (параноидальный / ипохондрический, галлюцинаторно-параноидный, параноидный /персекуторный, парафренный)	1200—1800
Острые бредовые / шизоаффективные (острый бредовый, депрессивно-параноидный, онейроидо-кататонический)	800—1400
Гиперкинетический /поздние дискинезии	200—600

стности, все большее внимание уделяется предполагаемой роли серотонина (5НТ). Функции серотонина могут различаться: больные шизофренией, отвечающие на атипичные нейролептики, показывают сравнительно повышенную реакцию 5НТ-рецептора по сравнению с пациентами, не показывающими улучшения на атипичных нейролептиках. Многообещающей областью исследований шизофрении представляется взаимодействие между системами серотонина и дофамина. Клинические исследования свидетельствуют о том, что нейролептики могут оказаться эффективным средством для изменения взаимодействия нейромедиаторных систем (5НТ-DA) при лечении шизофрении [14].

Применению сульпирида при депрессивных, невротических и соматоформных расстройствах посвящено достаточно много исследований [16, 17, 18]. В низких дозах (100—300 мг/сут) сульпирид, действуя на пресинаптические дофаминовые рецепторы и повышая дофаминовую нейротрансмиссию, помимо психомоторной стимуляции, оказывает антидепрессивный, противотревожный и противоболевой эффект. Хорошая переносимость сульпирида связана с отсутствием у сульпирида адренергических, холинергических и гистаминергических эффектов. Применение сульпирида при депрессивных состояниях обусловлено патоморфозом депрессии. По данным Н.А. Маруты [17], современные депрессивные расстройства отличаются преобладанием тревожного компонента, коморбидностью с астеническими, фобическими и ипохондрическими расстройствами, мультиморбидностью — сочетанием с соматической, неврологической, гинекологической и наркологической патологией, доминированием соматовегетативной составляющей. Коморбидность современной клиники депрессий позволяет рассматривать сульпирид как адъювантное средство в лечении больных с депрессией [19]. Комбинированная терапия депрессии СИОЗС (флуоксетин) и эглонилом имеет ряд преимуществ: быстрый терапевтический эффект; активирующее или седативное действие в зависимости от дозировки препарата; гармонизация антидепрессивного эффекта, вегетостабилизирующее действие и уменьшение серотонинового побочного эффекта антидепрессанта; более ранняя и стойкая, за счет комбинированного действия, редукция депрессивной симптоматики с возможностью сокращения сроков активного лечения; лучшее согласие (комплаенс) между врачом и пациентом. Применение комбинированной терапии (СИОЗС + эглонил) на ранних этапах лечения может предотвращать возникновение резистентных депрессий.

В работах научной школы А.Б. Смулевича [20, 21] показано, что небредовая ипохондрия является наиболее распространенной, но недостаточно распознаваемой формой психических расстройств у пациентов первичного звена общемедицинской практики, и составляет 35% случаев, а с учетом коморбидности — 95% в структуре соматоформных расстройств. Своевременное и раннее назначение сульпирида таким больным позволит более эффективно лечить эти состояния.

Действенность лечебных свойств сульпирида изучалась при неврологических расстройствах — различных формах головокружений как органического, так и функционального происхождения [22]. Исследования проводились в клинических условиях на широком спектре состояний: от болезни Меньера до головокружений, возникших после черепно-мозговых травм. Результаты исследований свидетельствуют в пользу сульпирида, особенно когда в картине болезни явно прослеживается невротический компонент. В работах А.М. Вейна и сотр. показана высокая эффективность сульпирида при мигрени и головной боли напряжения в случае осложнения ее психологическими нарушениями и вегетативными расстройствами. Авторы связывают лечебный эффект сульпирида с его воздействием на депрессию, тревогу, вегетативные симптомы и головные боли напряжения [23, 24, 25].

Выявлено, что сульпирид является действенным средством для лечения ряда расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Эффективность препарата при лечении язвы желудка и 12-перстной кишки объясняется его прямым воздействием на физиологические процессы в пищеварительном тракте. Благодаря специфическому действию сульпирида на гипоталамус, который регулирует деятельность гипофиза, в последнем происходит усиление выделения соматотропного гормона, который, как известно, обладает анаболическим действием и способствует заживлению пораженных участков ЖКТ. Другим механизмом положительного действия препарата при язвенной болезни является улучшение кровоснабжения и моторики желудка и кишечника. При синдроме раздраженной толстой кишки (СРТК) сульпирид эффективен для снижения интенсивности болей и уменьшения дистресса, связанного с этим состоянием и отмечаемого самим больным. Во всех случаях применения в гастроэнтерологии сульпирид показан для восстановления психического равновесия в условиях стресса. Это существенно расширяет показания к его применения при лечении соматоформных расстройств [26, 27].

В обзоре P. Lemoine [цит. 22] приводятся обширные данные об эффективном применении сульпирида для широкого круга органических заболеваний, сопровождающихся психоэмоциональными отклонениями (астма, дерматологические нарушения, мигрень и прочие формы головной боли, дисфункция мочеполовой системы, сердечно-сосудистые заболевания и т.п.). Благоприятный эффект, который наблюдается при назначении препарата больным астмой, связан с общим изменением отношения к своему заболеванию. Имеются сообщения о положительном эффекте при лечении сульпиридом ряда кожных заболеваний, хотя убедительных доказательств, что такой эффект больше проявляется у пациентов с определенными психическими отклонениями, не существует. При сердечно-сосудистых заболеваниях обнаружено уменьшение тяжести расстройств после применения сульпирида в основном за счет подавления состояний тревоги. При ревматологических заболеваниях действие препарата оказалось наиболее эффективным в тех случаях, когда соматические симптомы сопровождались астено-депрессивным состоянием.

Использование сульпирида при соматических заболеваниях позволяет восстановить психическое равновесие в условиях стресса, редуцировать невротические проявления и изменить отношение пациента к своему заболеванию.

Отдельно следует подчеркнуть отсутствие риска серьезных лекарственных взаимодействий с сульпиридом. Его фармакокинетическое действие не связано с ферментативными системами печени. Сульпирид выводится почками, что изначально предполагает отсутствие взаимодействия через систему цитохромов Р450. Из наиболее клинически значимых побочных эффектов при лечении сульпиридом следует отметить гиперпролактинемию, которая может сопровождаться гинекомастией, нарушениями менструального цикла у женщин и импотенцией у

Таблица 4

*Побочные эффекты при лечении сульпиридом (эглонилом) 2851 больных, страдающих шизофренией, эндогенной или невротической депрессией**

Нежелательные эффекты	Число больных	
	абс.	%
Неврологические:		
тремор	147	5
ригидность	125	4
акатизия	66	2
острая дистония	46	2
саливация	17	1
Психические:		
тревога	86	3
раздражительность	87	3
колебания настроения	18	1
Вегетативные:		
сухость во рту	55	2
головокружение	49	2
потливость	23	1
Сердечно-сосудистые:		
гипотензия	24	1
Эндокринные:		
аменорея	27	1
галакторея	23	1
Прочие:		
гастроинтестинальные	120	4
увеличение массы тела	79	3

Примечание. * — Альбертс и соавт. Исследование побочных эффектов у пациентов, лечившихся догматилом. Sem. Hop. 1985; 60: 1351—7 [цит. 13]

мужчин. Эти побочные эффекты редко становятся причиной отмены препарата и полностью обратимы. Сонливость и незначительная психомоторная заторможенность наблюдается в начале лечения в единичных случаях.

Фармакоэкономические аспекты представлены в британских исследованиях, согласно которым сравнительная стоимость сульпирида по сравнению с другими атипичными нейролептиками минимальная, а общая стоимость лечения одного пациента в течение всей его жизни сульпиридом ниже, чем лечение хлорпромазином более чем на 25%. Наиболее вероятная причина этого кроется в большей частоте и выраженности побочных эффектов хлорпромазина [3] и в хорошей переносимости сульпирида.

Следует отметить, что появление нового поколения антипсихотических препаратов (рисперидон, оланзапин, сертиндол и др.) для лечения шизофрении и других психотических состояний существенно изменили качество жизни пациентов. Однако, как отмечает В.А. Горьков с соавт. [3], опыт использования этих препаратов недостаточен и, кроме того, они в 10—100 раз дороже типичных нейролептиков. Вместе с тем, многочисленные исследования сульпирида подтверждают его эффективность при острой и хронической шизофрении как при кратковременном, так и продолжительном применении при незначительной частоте вегетативных и экстрапирамидных побочных эффектов [9].

Результаты использования сульпирида в психиатрической и в общей медицинской практике дают основание считать его ценным и безопасным средством для лечения многих психических и соматических страданий. В психиатрии сульпирид по своим свойствам приближается к идеальному нейролептику со способностью воздействовать при применении в высоких дозах на позитивную симптоматику, а в малых дозах на негативную симптоматику при шизофрении; имеет свойства антидепрессанта (способность купировать депрессивную симптоматику) и транквилизатора (воздействие на тревожную симптоматику). При различных "психосоматических" расстройствах он является непревзойденным препаратом первого выбора, особенно при органических заболеваниях пищеварительной системы. Благодаря фармакокинетическим характеристикам, сульпирид хорошо сочетается с большинством психотропных и соматотропных лекарственных средств. Низкая частота побочных эффектов и фармакоэкономические показатели лечения сульпиридом делают его "универсальным" лекарственным средством в системе современной психофармакотерапии.

Литература

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных: Руководство для врачей. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1988. — 528 с.

2. Точилов В.А., Протальская А.Г. Нейролептики — производные замещенных бензамидов в психиатрической практике // Соц. и клин. психиатрия. — 1998. — №3. — С.63—68.

3. Горьков В.А., Олейчик И.В., Раюшкин В.А., Чурилин Ю.Ю. Атипичные нейролептики группы бензамидов // Фарматека. — 2000. — №2. — 4 с. (Отдельный оттиск).

4. Gerlach J. EPS and new antipsychotic drugs // Clear Perspectives management issues in schizophrenia. — 1996. — Vol. 1, №1. — P.19—24.

5. Принципы и практика психофармакотерапии / Пер. с англ. С.А. Малярова / Ф.Дж. Яничак, Дж.М. Дэвис, Ш.Х. Прескорн, Ф. Дж. Айд мл. — К.: Ника-Центр, 1999. — 728 с.

6. Un psychotropic original: Le Sulpirid / Borenstein P., Champion C., Cujo P., Gekiere F., Olivenstein C., Kramarz P. // Sem. Paris. — 1969. — №45. — P. 1301—1314.

7. Результаты клинического изучения лекарственного препарата эглонил. Материалы симпозиума. — Москва, 30 сентября 1975 г. — М., 1975.

8. Точилов В.А. Клиника, механизмы синдромообразования и терапия атипичных аффективных психозов. Автореф. дисс. на соискание уч. степени д.м.н. — СПб., 1994. — 34 с.

9. A risk-benefit assessment of sulpiride in the treatment of schizophrenia / Mauri M.C., Bravin S., Bitetto A., Rudelli R., Invernizzi G. // Drug Sat. — 1996. — T. 14, №5. — P. 288—298.

10. Вельтищев Д.Ю. Многоликий Эглонил // РМЖ. — 2001. — 9 (25). — С. 1197—1201.

11. Додішня Н.І., Фильц О.О., Мироненко О.І. Місце Еглонілу в сучасній психофармакології // Український медичний часопис. — V/VI 2001. — №3 (23). — С.35—37.

12. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. — М.: "Восток", 1996. — 288 с.

13. Мосолов С.Н. Современные тенденции в лечении шизофрении. Место Эглонила при терапии острых и хронических психозов // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2000. — Приложение №3. — С.3—6.

14. Кан Р.С., ван Праг Х.М. Дофамин, серотонин и их взаимодействие при шизофрении // Соц. и клин. психиатрия. — 1996. — Т. 6, №1. — С.123—135.

15. Дубницкая Э.Б., Андрющенко А.В. Психотропная активность эглонила при терапии вялотекущей ипохондрической шизофрении // Шизофрения и расстройства шизофренического спектра (под ред. А.Б. Смулевича). — М.: МЗ РФ — НЦПЗ РАМН, 1999. — С.261—263.

16. Смулевич А.Б., Иванов С.В. Терапия психосоматических расстройств. Клинические эффекты Эглонила (сульпирида) // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2000. — Приложение №3. — С.3—6.

17. Марута Н.А. Современные депрессивные расстройства (клинико-психопатологические особенности, диагностика, терапия) // Український вісник психоневрології. — 2001. — Т.9, вип. 4 (29). — С.79—82.

18. Сыропятов О.Г., Дегтярева И.И., Дзеружинская Н.А., Козачок Н.Н., Козел Н.П. Диагностика и лечение больных с психическими расстройствами в практике врача-интерниста. Роль эглонила // Український медичний часопис. — IX/X 2002. — №5(31) — С.50—58.

19. Сыропятов О.Г., Н.А. Дзеружинская, С.С. Яновский Сульпирид как адъювантное средство в лечении больных с депрессией // Арх. психіатрії. — 2003. — Т.9, №3(34). — С.89—92.

20. Соматоформные расстройства (современные методологические подходы к построению модели) / Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Фильц А.О., Морковкина И.В. // Ипохондрия и соматоформные расстройства / Под ред. А.Б. Смулевича. — М.: НЦПЗ РАМН, 1992. — С.8—17.

21. Фільц О. О. До питання щодо проблеми іпохондрії: епідеміологічний аспект (на ретроспективному матеріалі) // Арх. психіатрії. — 2003. — Т.9, №2(33). — С.36—39.

22. Сульпирид при лечении соматоформных (психосоматических) расстройств // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2000. — Т. 2, №2. — С.54—56.

23. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика / Под ред. А.М. Вейна. — М.: Медицинское информационное агентство, 1998. — 752 с.

24. Вейн А.М., Колосова О.А., Яковлев Н.А., Слюсарь Т.А. Мигрень. — М.: Медицина, 1995. — 184 с.

25. Вейн А.М., Колосов О.Л. Головная боль. — М.: Медицина, 1999. — 280 с.

26. Дзеружинская Н.А., Сыропятов О.Г., Дегтярева И.И., Мухоморов А.Е. К вопросу о диагностике и лечении коморбидных психических расстройств у больных с синдромом раздраженной толстой кишки: концептуальные подходы // Укр. вісн. психоневрології. — 2002. — Т.10, вип. 4 (33). — С.69—75.

27. Эффективность применения сульпирид в комплексном лечении больных с заболеваниями органов пищеварения (обзор литературы и собственные исследования) / Дегтярева И.И., Скрипник И.Н., Козачок Н.Н., Оседло Г.В., Гуцало Е.В., Скопиченко С.В., Козел Н.П., Сыропятов О.Г., Дзеружинская Н.А., Николайчук О.А. // Сучасна гастроентерологія. — 2002. — №3 (9). — С.69—76.

Eglonil: the place of the drug in psychopharmacology

SYROPIATOV O., DZERUZHINSKAYA N., ASTAFUROV L.A.

EAS — European Psychotherapy Academy, Kiev, Ukraine

In the present paper, we review recent data demonsrating high therapeutic and cost-effectiveness of sulpirid (eglonyl) as a drug of choice in psychiatric and general practice.

Key words: *sulpirid, psychopharmacotherapy, schizophrenia, depression, somatoform disorders, pharmacoeconomy*

*Суок-тест — новая поведенческая модель тревоги**

КАЛУЕВ А.В., ТУОХИМАА П.

Медицинская школа, Университет Тампере, Тампере, Финляндия

В настоящей работе вводится новая поведенческая модель стресса — Суок-тест и его черно-белая модификация (Kalueff A.V., Tuohimaa P. The Suok ("ropewalking") murine test of anxiety. Brain Res. Protocols, 2005. 14. 87—99). Тест основан на экспозиции мышей или крыс приподнятому длинному горизонтальному шесту или аллеи. Суок-тест позволяет оценивать одновременно: 1) тревогу; 2) моторные дисфункции; 3) мотовестибулярные аномалии; 4) феномен стресс-индуцированной мотосенсорной дезинтеграции. В работе приводятся собственные данные по психогенетической и фармакологической валидации данного метода, а также обсуждаются области его применения в нейробиологии поведения.

Введение

Целый ряд нейроэтологических теорий описывает поведение животных в условиях новизны [3, 4, 37, 38]. В основополагающих работах К. Монтгомери [27, 28] постулируется ведущая роль баланса мотиваций — стремления исследовать новизну (неофилия) и страха перед ней (неофобия, тревога) — в формировании поведения животного в данных условиях. От того, в какую сторону (под влиянием внешних или внутренних факторов) сдвинут этот баланс, в итоге зависит результирующее поведение животного в незнакомой ситуации [1, 2].

В существующих поведенческих тестах тревожность традиционно оценивается по степени подавленности исследовательской активности [5, 32]. На данном принципе основаны многие поведенческие модели тревоги — открытое поле, черно-белая камера, норковая камера, приподнятый крестообразный лабиринт (КПЛ) и др., в настоящее время интенсивно используемые в нейрогенетике, психофармакологии и нейрофизиологии [6—8, 16, 22, 23, 34, 36].

Можно сказать, что данные модели ориентированы на исследование нескольких поведенческих доменов — локомоторной активности, оценки риска, тревожности и т.д. Указанные модели широко применяются при анализе тревожности у лабораторных грызунов — крыс, мышей и др., и демонстрируют чувствительность к различным типам и анксиогенных факторов, психофармакологических препаратов и нейрогенетических манипуляций [1, 2, 16].

Тем не менее, существует постоянная необходимость дальнейшего усовершенствования и обновления имеющегося арсенала поведенческих моделей стресса [16, 19]. Существующие модели должны базироваться на различных поведенческих аспектах стрессорного поведения, иметь различную зоопсихологическую основу — только в таком случае возможен всесторонний скрининг и корректный нейроэтологический анализ [1, 2, 16].

Исходя из этого, недавно [18, 20, 21] нами была предложена принципиально новая интересная поведенческая модель тревоги у мышей — Суок тест (СТ, Suok test) и его черно-белая модификация (ЧБСТ, the light-dark Suok test). Данная модель, получившая свое оригинальное название по имени акробатки Суок из известной сказки Ю. Олеши "Три толстяка" (1928), основана на тестировании животного на приподнятом длинном 2—3-метровом горизонтальном шесте (диаметром 2 см; мыши) или аллее (шириной 6 см; крысы). Стандартный период тестирования в СТ, как и в других моделях, составляет 5 мин. При помощи нарисованных маркером линий СТ был разделен на равные 10-см сектора (шест) или 15-см сегменты (аллея) и зафиксирован на высоте 20—25 см при помощи торцевых стенок (20 × 20 см) либо двух опор-ножек, соответственно (рис. 1, 2). При тестировании животное помещалось в центр шеста, который был окружен двумя сегментами справа и слева, формирующими условную "центральную зону" (20 см, мыши; 30 см, крысы).

ЧБСТ аналогичен СТ и основан на использовании яркого направленого света (4 лампы 40 Вт зафиксированные через равное расстояние друг от друга на высоте 40 см над уровнем теста) для освещения половины (аверсивный освещенный отсек) находящегося в темной комнате шеста. В результате вторая половина шеста остается затемненной, являясь гораздо менее аверсивной для животного [18], см. пример на рис. 1.

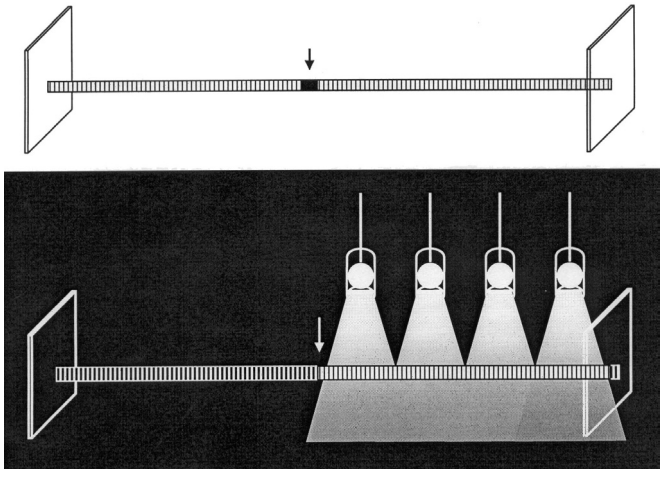


Рис. 1. Суок-тест для тестирования на мышах и его черно-белая модификация (по [18])

* Исследование поддержано грантами Университета Тампере, Медицинского научного фонда TAYS и Академии наук Финляндии. Суок-тест доступен для свободного использования другими лабораториями в биомедицинских научных целях. Любое коммерческое использование Суок-теста защищено патентом Финляндии (2005, Калуев, Туохимаа).

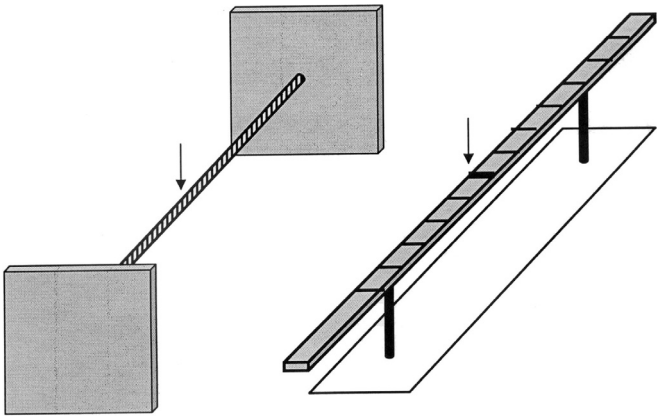


Рис. 2. Суок-тест для тестирования на крысах (в сравнении с тестом для мышей). Стрелками выделены точки посадки (центр теста)

Уникальной особенностью данного теста является то, что он представляет собой “гибрид" одновременно нескольких традиционных моделей. Так, например, приподнятость СТ воспроизводит элементы КПЛ, используя высоту как один из анксиогенных факторов в данной модели. С другой стороны, аллея или шест, несмотря на специфическую вытянутую форму, представляют собой открытую незнакомую арену, которую животное будет стремиться исследовать. Следовательно, данная модель воспроизводит ситуацию открытого поля. Способность СТ параллельно оценивать вестибуло-моторные функции у крыс и мышей (по количеству падений и числу соскальзываний задних лап) фактически приближает данную модель к вращающемуся или неподвижному ротароду — традиционному тесту для оценки моторных функций у крыс и мышей [10—12]. Таким образом, можно справедливо утверждать, что СТ является гибридом трех наиболее популярных поведенческих тестов — открытого поля, КПЛ и ротарода. Наконец, следует отметить, что ЧБСТ воспроизводит ситуацию, моделируемую в традиционном тесте "черно-белая камера", а следовательно позволяет гибридизовать сразу четыре основные поведенческие модели тревожности в рамках единого теста.

Второй важной поведенческой особенностью СТ и его черно-белой модификации является то, что данный метод позволяет одновременно регистрировать несколько специфических поведенческих доменов, что ранее было принципиально невозможно с использованием имеющихся традиционных моделей. Так, например, открытое поле (в силу стабильности арены) не позволяет напрямую оценивать мотовестибулярные дисфункции, а "мотовестибулярный" тест ротарод не используется для оценки исследовательской активности и тревоги [4, 33, 37, 38]. Применение СТ и ЧБСТ позволяет анализировать эти два важных поведенческих домена одновременно в ходе несложного и непродолжительного эксперимента [18].

Кроме того, в последнее время внимание исследователей привлек феномен стресс-индуцированной мотосенсорной дезинтеграции (СИМД). Данный феномен широко известен в клинике, и выражается в том, что повышенная тревога сопровождается более частыми мотосенсорными и вестибулярными дисфункциями пациентов, см. детали в [24—26, 33, 35]. Недавно было убедительно продемонстрировано существование СИМД у грызунов [24—26]. Данный феномен отражает еще один, третий, важный поведенческий домен, заслуживающий внимания при поведенческом тестировании в экспериментальных моделях стресса, однако часто игнорируемый на практике. В наших работах также было убедительно показано, что стрессированные мыши демонстрируют повышенное число падений с СТ, а также более частые соскальзывания задних лап [18]. Таким образом, СТ позволяет оценивать не только "простые" поведенческие домены — локомоцию и исследовательскую активность/тревогу, но и поведенческие домены более сложного порядка, в том числе СИМД. Сочетание указанных свойств созданной нами новой поведенческой модели делает ее использование в поведенческой нейробиологии чрезвычайно перспективным.

В частности, можно было предположить, что СТ окажется чувствительным не только к стрессорным воздействиям (см., например, [18]), но и различным психотропным препаратам, прежде всего анксиолитикам и анксиогеникам. В серии недавних работ нами было показано, что традиционные анксиотропные препараты, воздействующие на систему γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) — анксиолитик диазепам (0,5—1 мг/кг) и анксиогеник коразол (10—15 мг/кг) вызывают специфические поведенческие эффекты в СТ [20, 21]. Так, коразол вызывает резкое снижение поведенческих показателей исследовательской активности — горизонтальной активности (число пересеченных секторов), вертикальной активности, а также направленной исследовательской активности — заглядываний вниз и в стороны. Кроме того, он вызывал тенденцию к уведичению показателей СИМД, а также усиливал вегетативные признаки стресса — уринацию и дефекацию. В отличие от коразола, диазепам приводил к прямо противоположным эффектам, усиливая исследовательское поведение и подавлял СИМД и вегетативные признаки стресса [20, 21].

СТ для тестирования на мышах (murine Suok test)

Детальный список поведенческих параметров, регистрируемых в СТ у мышей, приведен в табл. 1. В экспериментах по психогенетической валидации СТ были использованы различные линии мышей, существенно отличающиеся по тревожности и двигательной активности — NMRI, BALB/C, C57BL/6 (C57) и 129S1 [9—12, 15, 17, 29—31, 36]. Так, например, мыши линии NMRI традиционно считаются умеренно активными и нетревожными, а линия C57 — активной и малотревожной. В отли-

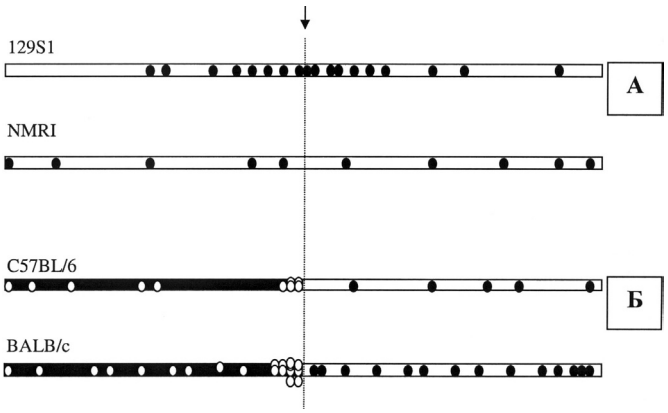


Рис. 3. Пространственное распределение остановок (выделены кружками) в Суок-тесте (А) и черно-белой версии этого теста (Б) у мышей различных линий – тревожных 129S1 и BALB/c, а также нетревожных NMRI и C57BL/6 (по [18])

Таблица 1

Поведенческие показатели, регистрируемые в обычном (СТ) и черно-белом (ЧБСТ) Суок-тесте, по [18], с модификациями. О — суммарно по тесту, Ч — суммарно по черному отсеку, Б — суммарно по белому отсеку ЧБСТ

Параметры		Описание	СТ	ЧБСТ
I. Общие поведенческие показатели				
ГА	Горизонтальная активность	Число посещенных сегментов (4 лапы)	О	О, Ч, Б
ВА	Вертикальная активность (*)	Число вставаний на задние лапы, (встречается редко, однако может быть ярко выражено у некоторых линий)	О	О, Ч, Б
О	Остановки	Число остановок (фризинг >1 с)	О	О, Ч, Б
ЗВ	Заглядывания вниз	Число исследовательских заглядываний вниз	О	О, Ч, Б
Ор	Ориентация	Направленные в стороны движения головой при вытянутом положении тела (зрительное и ольфакторное сканирование, а также активные движения вибриссами)	О	О, Ч, Б
Вр	Проведенное время	Время, проведенное (с) в черном или белом отсеках ЧБСТ	—	Ч, Б, Ч/Б
СА	Смещенная активность (*)	Чаще всего — короткие акты груминга (нос, лапы): частота, длительность	О	О
Л	Латентность выхода	Латентность (с) выходя из условной центральной зоны СТ (4 лапы)	О	О
П	Переходы	Число переходов через центр СТ (4 лапы) **	О	О
Д	Дефекация	Число болюсов дефекации	О	О, Ч, Б
ЛД	Латентность дефекации (*)	Латентность по появления первого болюса дефекации (с)	О	О
Ур	Уринация (*)	Число пятен (актов) уринации	О	О
II. Комплексные этологические параметры				
СС	Средняя скорость (*)	ГА/Вр	О	О, Ч, Б
%В	Процент времени	Процент времени, проведенного в белом или черном отсеках	—	%Ч, %Б
%Г	Процент ГА	ГА в белом отсеке/Общее ГА ГА в темном отсеке/Общее ГА	—	%Ч, %Б
%О	Процент О	О в белом отсеке/Общее О О в темном отсеке/Общее О	—	%L, %D
МО	Среднее расстояние между остановками (*)	(ГА/О)	О	О, Ч, Б
ПО	Продолжительность остановок (*)	Суммарная длительность (с) остановок	О	О, Ч, Б
СД	Средняя скорость движения (*)	ГА/(300-ПО), где 300 с — время тестирования (5 мин)	О	О, Ч, Б
ДО	Длительность остановки	Средняя длительность (с) единичной остановки: ПО/О		
III. Дополнительные показатели				
Па	Падения	Число падений вниз	О	О
ЛП	Латентность падения (*)	Латентность (с) первого падения	О	О
ОГ	Остановки возле границы (*)	Число остановок (> 1 с) возле границы между черным и белым отсеком ЧБСТ (индекс зрительной системы***)	—	О
СЛ	Соскальзывания лап	Число соскальзывания задних лап, показатель СМИД — см. рис. 5	О	О
Примечание. * — вспомогательные показатели; ** В ЧБСТ равен числу переходов (П). *** Данный показатель также может непрямым образом оценивать тревожность (обычно он выше у более тревожных мышей). В случае необходимости, показатели Д и Ур, а также ЗВ и Ор, могут быть объединены в интегральный индекс (вегетативного поведения и "направленной" исследовательской активности, соответственно)				

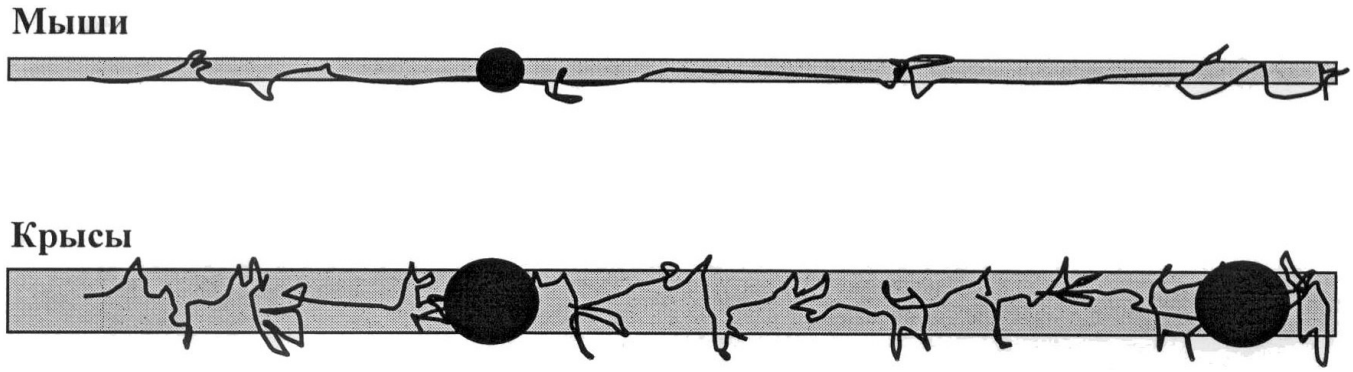


Рис. 4. Сравнительный анализ поведения крыс и мышей в условиях СТ (вид сверху). Линия представляет собой траекторию передвижения, точки — локализация груминга (больший диаметр отражает более продолжительнные акты)

чие от них, мыши линии BALB/C являются тревожными и активными, а линии 129S1 — высокотревожными и неактивными. Используя животных данных линий, нами было показано, что СТ и ЧБСТ четко дифференцируют поведение мышей различных линий. Так, данные модели были способны различить повышенную тревогу у мышей линии BALB/C в сравнении с другой активной (но малотревожной) линией NMRI ([18], рис. 5). Высокотревожные мыши BALB/C проводят больше времени в защищенном темном отсеке ЧБСТ, демонстрируют пониженную горизонтальную исследовательскую активность, и делают большее количество остановок и фризинга по сравнению с мышами линии NMRI (рис. 5). Аналогично, стрессирование мышей приводит к резкому повышению тревожности и СИМД в СТ. Так, экспозиция крысы (естественного хищника для мышей) в течение 5 мин приводила к достоверному увеличению тревоги и СИМД у стрессированных мышей линии NMRI по отношению к нестрессированному контролю [18].

Таким образом, было показано, что данный протокол:

1) предсказуемым образом работает для различных линий мышей;

2) чувствителен к линейным различиям в их поведении (тревоге, активности);

3) коррелирует с поведенческим профилем, полученным для указанных линий мышей на других (традиционных) моделях поведения [18].

В целом, можно сказать, что при тревожности у мышей резко подавляются следующие поведенческие показатели в СТ: ГА, ВА, О, ЗВ, Ор, П, Л, ЛД, СС, СД, МО, ЛП. Одновременно с этим, чаще всего при тревоге усиливаются: Ур, Д, СА, ДО, Па, ОГ и СЛ. В ЧБСТ, при тревоге чаще всего возрастает доля поведенческих показателей в более "безопасной" черной половине теста, и снижается доля поведения в белой освещенной половине (см. также рис. 3).

На рис. 3 следует обратить внимание на малую активность и общую "нерешительность" мышей линии 129S1 (выражающуюся в частых остановках возле изначальной точки посадки и нежелании выходить далеко за пределы центральной зоны СТ), а также на противоположные поведенческие реакции у нетревожной линии NMRI. В ЧБСТ обращает на себя внимание высокая тревожность линии BALB/c, проявляющаяся в частых остановках внутри и возле границы черной области, в малом числе выходов в аверсивный светлый отвек, по сравнению с нетревожными активными мышами линии C57BL/6.

СТ для поведенческих тестов на крысах (the rat Suok test)

Несмотря на то, что поведение крыс и мышей часто считается похожим, многочисленные данные указывают на существование целого ряда поведенческих различий между двумя данными видами лабораторных грызунов [10—14, 39]. Эти поведенческие различия основаны на различиях в биологии крыс и мышей, оправдывая справедливость наблюдения о том, что поведенчески "мыши — это не маленькие крысы" [13]. В целом, крысы крупнее, сильнее, менее подвижны, менее импульсивны и демонстрируют меньшее "количество" исследовательского поведения [12]. Крысы также гораздо более социальны, демонстрируют более сложную и гибкую социальную организацию, а также более богатый поведенческий репертуар полового и социального поведения [39]. Крысы обладают более совершенным пространственным научением, сложными манипуляционными движениями, а также более сложным и гибким поведенческим реагированием на стресс [13, 39]. Это позволило допустить, что поведение в СТ у крыс может быть организовано каким-либо иным образом, чем у мышей.

В наших недавних исследованиях (Калуев, Туохимаа, 2005, в печати) был разработан и валидирован для крыс СТ, примененный нами для тестирования линии Вистар. Так как крысы намного крупнее мышей, горизонтальный шест был заменен горизонтальной приподнятой аллеей 250×6 (рис. 2). Набор поведенческих показателей в данном тесте был идентичен используемым в мышином СТ (табл. 1). Используя различные виды стресса — системное введение анксиогенного препарата коразола (10—15 мг/кг), экспозицию яркому свету или социальный стресс (контакт с незнакомым самцом) в течение 5 мин приводит к достоверным изменениям поведения крыс в СТ, аналогичным описанным выше поведенческим реакциям в СТ на стресс у мышей.

В целом, коразол приводит к снижению горизонтальной и вертикальной активности крыс, меньшему числу остановок, усилению смещенной активности и показателей СИМД. Межостановочный интервал в данном тесте также уменьшался, демонстрируя анксиогенико-подобный эффект. При этом заглядывания вниз, ориентирование, покидание центра, а также дефекации и уринации достоверно не изменялись. При световой экспозиции направленная исследовательская активность резко угнеталась, СИМД — возрастала (по сравнению с крысами после темновой экспозиции), а другие показатели поведения практически не изменялись. Наконец, при социальном

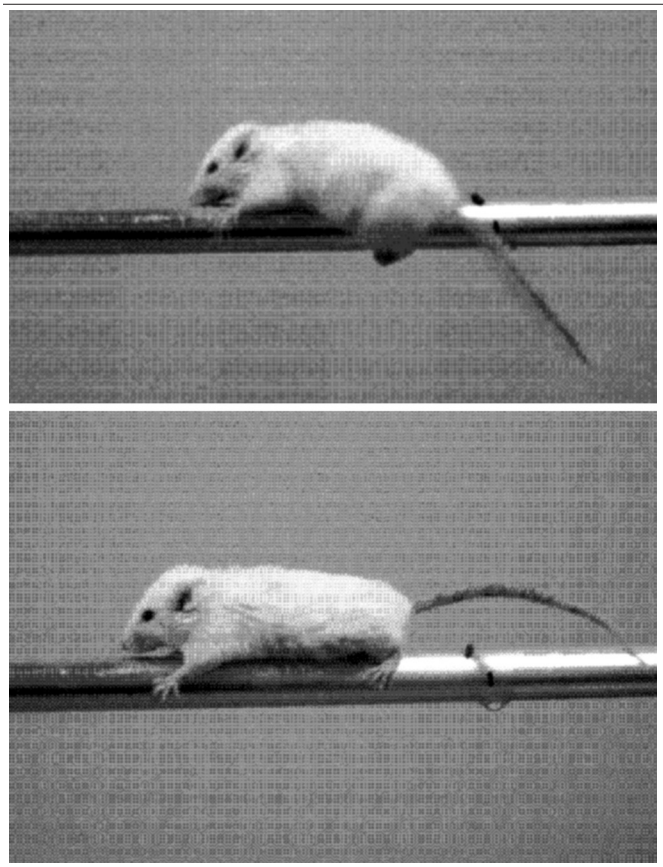


Рис. 5. Характерное поведение мыши высокотревожной линии BALB/c в Суок-тесте. Следует обратить внимание на соскальзывание задней лапы (фотография сверху), а также нерешительность в движениях, выделенный болюс дефекации и следы уринации (фото внизу), свидетельствующие о высоком уровне стресса в данном тесте.

стрессе резко подавлялись направленная вниз и в стороны исследовательская активность, а также активировались груминг и СИМД. Также была отмечена четкая тенденция к снижению горизонтальной и вертикальной иссследовательской активности, явно указывающая на повышенную тревожность у животных данной группы по сравнению с нестрессированным контролем.

Насколько отличается поведенческая организация крыс и мышей в условиях СТ? Наши эксперименты показали ряд видовых поведенческих особенностей в СТ. Так, уринации являются не очень чувствительным показателем в СТ как у крыс, так и мышей. При этом уровень дефекаций оказался малочувствительным к стрессу у крыс, но очень хорошим индексом стресса у мышей. Аналогично, поведение выхода из центральной зоны СТ является хорошим маркером тревоги у мышей, но не у крыс (см. также [18]).

Среднее расстояние между остановками оказалось эффективным маркером у мышей, при этом демонстрируя только слабую чувствительность к стрессу у крыс. Вертикальная активность (вероятно, в силу геометрии теста и проблем с балансировкой на шесте) была мало выражена у мышей, однако часто наблюдалась у крыс, при этом существенно и прогнозируемо подавляясь под воздействием анксиогенных факторов. Ранее уже отмечалось, что мыши в своем поведении гораздо более импульсивны, активны и демонстрируют более выраженную исследовательскую активность, чем крысы [12]. С другой стороны,

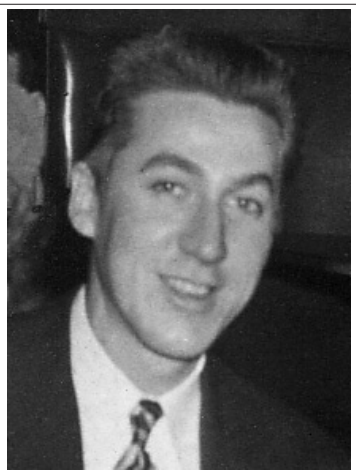


Рис. 6. Д-р. Кей К. Монтгомери (1921–1956), выдающийся американский зоопсихолог, внесший большой вклад в исследование страха (тревожности) и исследовательской мотивации (на фото – во время работы в Чикагском Университете, 1949).

последние обнаруживают гораздо более сложным образом организованное поведение. Так, например, на рис. 4 видно, что в сравнении с аналогичным нестрессированным контролем мыши делают большее число остановок и пробегают большее расстояние в СТ, однако демонстрируют меньшее число актов направленного поведения (заглядывания вниз, в стороны), чем крысы. Наконец, смещенная активность — груминг — была малопредставлена в поведении мышей, но очень активна у крыс (обнаруживая при этом четкую корреляцию с уровнем стресса). Таким образом, данные наблюдения позволяют заключить, что поведение в условиях СТ является более примитивным ("локомоторным") у мышей, и более структурированным ("продуманным") у крыс. Например, при тестировании в СТ крысы демонстрируют гораздо большую долю переработки информации, принятия решения, оценки риска, анализа и планирования, чем мыши (рис. 4).

Заключение

Подводя итоги настоящей работы, перечислим вкратце некоторые возможные области применения СТ (см. также дискуссию в [18, 20, 21]) в биомедицинских исследованиях:

- нейрогенетика — поведенческое фенотипирование трансгенных или мутантных животных, а также анализ тревожности и моторных функций основных линий животных,
- психофармакология (скрининг психотропных эффектов новых нейротропных препаратов),
- нейрофизиология (анализ физиологической активности мозга свободно двигающихся животных),
- экспериментальное моделирование (индукция) тревоги,
- оценка мотосенсорной интеграции и СИМД,
- анализ возрастных измененений и половых различий в поведении,
- анализ пространственной памяти и навигации, тестирование габитуации и когнитивных функций (при повторных тестированиях в СТ).

В целом, можно заключить, что СТ является удобной и принципиально новой поведенческой моделью тревоги для исследований на мышах и крысах. Данный тест имеет весомое преимущество в силу свой простоты и непродол-

жительности, а также обладает способностью моделировать сразу несколько различных поведенческих доменов. Тест основан на естественных стимулах — новизне, высоте, и исследовательском инстинкте, не требующих пищевой депривации, предварительного обучения и т.д. Модель основана на естественных поведенческих реакциях грызунов и учитывает их поведенческие особенности, связанные с образом жизни и средой обитания крыс и мышей в природе, включая перемещение по горизонтальным поверхностям. СТ представляет собой гибрид сразу нескольких традиционных поведенческих моделей, он удобен для последующей автоматизации, а также принципиально приспособлен для стандартизации аппарата, так как в отличие от многих других тестов (например, КПЛ) СТ имеет только 3 базовых параметра — длину, ширину (диаметр) и высоту над уровнем пола.

Ранее уже отмечалось, что СТ позволяет вести регистрацию широкого диапазона поведенческих реакций, от локомоции и исследовательской активности до вегетативных маркеров стресса — фризинга, уринаций и дефекации (табл. 1). Принципиально важно и то, что СТ позволяет оценивать несколько разных классов поведенческих паттернов — как чисто количественные показатели (частота, длительность), так и их пространственное, временное и пространственно-временное распределение (рис. 3, 4). Последние являются высокочувствительными к уровню стресса показателями, могущими иметь большое значение для нейрогенетических или психофармакологических исследований. Таким образом, СТ является новой высокочувствительной, высоковалидной и клинически релевантной поведенческой моделью стресса. Можно сказать, что данная модель продолжает и творчески развивает нейроэтологические традиции, заложенные в фундаментальных работах К. Монтгомери [27, 28] (рис. 6), пятидесятилетний юбилей которых мы отмечаем в этом году.

Литература

1. Калуев А.В. Стресс. Тревожность. Поведение. — Киев: КСФ, 1998. — 98 с.

2. Калуев А.В. Проблемы изучения стрессорного поведения. — Киев: КСФ, 1999. — 134 с.

3. Belzung C. Measuring rodent exploratory behavior // W.E. Cruzio, R.T. Gerlai (Eds), Handbook of Molecular genetics for brain and behavior research. New York: Elsevier. — 1999. — P. 738—749.

4. Belzung C. The genetic basis of the pharmacological effects of anxiolytics: a review based on rodent models // Behav. Pharmacol. — 2001. — 12. — P. — 451—460.

5. Bourin M., Hascoet M. The mouse light/dark box test // Eur. J. Pharmacol. — 2003. — 463. — P. 55—65.

6. Calatayud F., Belzung C., Aubert A. Ethological validation and the assessment of anxiety-like behaviours: methodological comparison of classical analyses and structural approaches // Behav. Processes. — 2004. — 67. — P. 195—206.

7. Clement Y., Calatayud F., Belzung C. Genetic basis of anxiety-like behaviour: a critical review // Brain Res. Bull. — 2002. — 57. — P. 57—71.

8. Cook M.N., Williams R.E., Flaherty L. Anxiety-related behaviors in the elevated zero-maze are affected by genetic factors and retinal degeneration // Behav. Neurosci. — 2001. — 115. — P. 468—476.

9. Cook M.N., Bolivar V.J., McFadyen M.P., Flaherty L. Behavioral differences among 129 substrains: implications for knockout and transgenic mice // Behav. Neurosci. — 2002. — 116. — P. 600—611.

10. Crawley J.N., Belknap J.K., Collins A. et al. Behavioural phenotypes of inbred mouse strains: implications and recommendations for molecular studies // Psychopharmacol. — 1997. — 132. — P. 107—124.

11. Crawley J.N. Behavioural phenotyping of transgenic and knockout mice: experimental design and evaluation of general health, sensory functions, motor abilities, and specific behavioural tests // Brain Res. — 1999. — 835. — P. 18—26.

12. Crawley J.N., Paylor R. A proposed test battery and constellations of specific behavioral paradigms to investigate the behavioral phenotypes of transgenic and knockout mice // Horm. Behav. — 1997. — 31. — P. 197—211.

13. Frick K.M., Stillner E.T., Berger-Sweeney J. Mice are not little rats: species differences in a one-day water maze task // Neuroreport. — 2000. — 11. — P. 3461—3465.

14. Gharbawie O.A., Whishaw P.A., Whishaw I.Q. The topography of three-dimensional exploration: a new quantification of vertical and horizontal exploration, postural support, and exploratory bouts in the cylinder test // Behav. Brain Res. — 2004. — 151. — P. 125—135.

15. Kalueff A.V., Tuohimaa P. Grooming analysis algorithm in neurobehavioural stress research // Brain Res. Protocols. — 2004. — 13. — P. 151—158.

16. Kalueff A.V., Tuohimaa P. Experimental models of anxiety and depression // Acta Neurobiol. Experimental. — 2004. — 64. — P. 31—39.

17. Kalueff A.V., Tuohimaa P. Contrasting grooming phenotypes in C57BL/6 and 129S1/SvImJ mice // Brain Res. — 2004. — 1028. — P. 75—82.

18. Kalueff A.V., Tuohimaa P. The Suok ("ropewalking") murine test of anxiety // Brain Res. Protocols. — 2005. — 14. — P. 87—99.

19. Kalueff A.V., Tuohimaa P. The grooming analysis algorithm discriminates between different levels of anxiety in rats: potential utility for neurobehavioural stress research // J. Neurosci. Methods. — 2005. — 143. — P. 169—177.

20. Kalueff A.V., Tuohimaa P. Pharmacological validation of the mouse elevated horizontal rod (the Suok test) as a novel experimental model of anxiety: sensitivity to Diazepam and Pentylenetetrazole // Eur. Neuropsychopharmacol. — 2005. — 15. — P. S40—S41.

21. Kalueff A.V., Tuohimaa P. Pharmacological validation of a new model of anxiety in rats and mice — the Suok ("ropewalking") test: sensitivity to Diazepam and Pentylenetetrazole. ECNP Regional 2005 meeting Abstract book.

22. Kliethermes C.L., Finn D.A., Crabbe J.C. Validation of a modified mirrored chamber sensitive to anxiolytics and anxiogenics in mice // Psychopharm. — 2003. — 169. — P. 190—197.

23. Kobayashi S., Ohta M., Miyasaka K., Funakoshi A. Decrease in exploratory behavior in naturally occurring cholecystokinin (CCK)-A receptor gene knockout rats // Neurosci. Lett. — 1996. — 214. — P. 61—64.

24. Lepicard E.M., Venault P., Perez-Diaz F. et al. Balance control and posture differences in the anxious BALB/cByJ mice compared to the non anxious C57BL/6J mice // Behav. Brain Res. — 2000. — 117. — P. 185—195.

25. Lepicard E.M., Joubert C., Hagneau I. et al. Differences in anxiety-related behavior and response to diazepam in BALB/cByJ and C57BL/6J strains of mice // Pharmacol. Biochem. Behav. — 2000. — 67. — P. 739—748.

26. Lepicard E.M., Venault P., Negroni J. et al. Posture and balance responses to a sensory challenge are related to anxiety in mice // Psychiatry Res. — 2003. — 118. — P. 273—284.

27. Montgomery K.C. The relation between fear induced by novel stimulation and exploratory behavior // J. Comp. Physiol. Psychol. — 1955. — 48. — P. 254—260.

28. Montgomery K.C., Monkman A.J. The relation between fear and exploratory behavior // J. Comp. Physiol. Psychol. — 1955. — 48. — P. 132—136.

29. Mouse Phenome Project Database, The Jackson Laboratory, Bar Harbor, Maine USA. World Wide Web (URL: http://www.jax.org/phenome, 2005).

30. Ohl F., Sillaber I., Binder E. et al. Differential analysis of behavior and diazepam-induced alterations in C57BL/6N and BALB/c mice using the modified hole board test // J. Psychiatr. Res. — 2001. — 35. — P. 147—154.

31. Ohl F., Roedel A., Binder E., Holsboer F. Impact of high and low anxiety on cognitive performance in a modified hole board test in C57BL/6 and DBA/2 mice // Eur. J. Neurosci. — 2003. — 17. — P. 128—136.

32. Paulus M.P., Dulawa S.C., Ralph R.J., Geyer M. Behavioural organization is independent of locomotor activity in 129 and C57 mouse strains // Brain Res. — 1999. — 835. — P. 27—36.

33. Rudrauf D., Venault P., Cohen-Salmon C. et al. A new method for the assessment of spatial orientation and spatial anxiety in mice // Brain Res. Protocols. — 2004. — 13. — P. 159—165.

34. Salome N., Viltart O., Darnaudery M. et al. Reliability of high and low anxiety-related behaviour: influence of laboratory environment and multifactorial analysis // Behav. Brain Res. — 2002. — 136. — P. 227—237.

35. Venault P., Rudrauf D., Lepicard E.M. et al. Balance control and posture in anxious mice improved by SSRI treatment // Neuroreport. — 2001. — 12. — P. 3091—3094.

36. Voikar V., Koks S., Vasar E., Rauvala H. Strain and gender differences in the behavior of mouse lines commonly used in transgenic studies // Physiol. Behav. — 2001. — 72. — P. 271—281.

37. Wall P.M., Messier C. Ethological confirmatory factor analysis of anxiety-like behaviour in the murine elevated plus-maze // Behav. Brain Res. — 2000. — 114. — P. 199—212.

38. Wall P.M., Messier C. Methodological and conceptual issues in the use of the elevated plus-maze as a psychological measurement instrument of animal anxiety-like behavior // Neurosci. Biobehav. Rev. — 2001. — 25. — P. 275—286.

39. Whishaw I.Q., Metz G.A., Kolb B., Pellis S.M. Accelerated nervous system development contributes to behavioral efficiency in the laboratory mouse: a behavioral review and theoretical proposal // Dev. Psychobiol. — 2001. — 39. — P. 151—170.

The Suok test — a new behavioural paradigm to assess anxiety in rodents

KALUEFF A.V., TUOHIMAA P.

Medical School, University of Tampere, Tampere, Finland

Here we review our own recent data introducing the new behavioural paradigm — the Suok test and its light-dark modification (Kalueff A.V., Tuohimaa P. Brain Res. Protocols, 2005. 14. 87—99), for behavioural characterization in mice and rats. The test is based on exposure to the elevated long horizontal rod (mice) or alley (rats), allowing to assess in parallel: anxiety, motor activity, motor-vestibular abnormalities, and stress-induced motosensory desintegration. We review the validity and potential utility of this method in biomedical neurobehavioural stress research.

*Эффект Далилы в нейроэтологических исследованиях**

КАЛУЕВ А.В., ТУОХИМАА П.

Медицинская школа, Университет Тампере, Тампере, Финляндия

Эффект Далилы (ЭД) — удаление шерсти и вибриссов у себя или других особей (Sarna et al.,2000) — часто встречается у лабораторных грызунов, в том числе у различных линий мышей. В настоящей работе исследуется ЭД у мышей линий 129S1, NMRI, C57BL/6 и BALB/c, а также ряда гибридных линий, полученных при их скрещивании в первом поколении. В работе выявлены несколько различных подтипов (доменов) ЭД — социальный (доминантный) характер ЭД у мышей линии NMRI, половой сверхгруминг у мышей линий 129S1 и C57BL/6, а также стресс-индуцированный у гибридной линии F1 (NMRI x 129S1). Напротив, высокоагрессивные мыши линии BALB/c и все гибридные линии с их участием не используют ЭД в своем поведенческом репертуаре. Полученные данные свидетельствуют о сложном характере ЭД и указывают на его возможную практическую ценность как богатого источника поведенческой информации.

***Ключевые слова**: мыши; эффект Далилы; вибриссы*

Введение

У многих видов животных, от грызунов до приматов, наблюдается эффект Далилы (ЭД, the Dalila effect) — потеря вибриссов и шерсти, вызванная поведением [11, 29]. Получивший свое название по имени библейской Далилы [36], срезавшей длинные локоны Самсона, ЭД также описывается в литературе как "обривание" или чрезмерный груминг, трихофагия или девибриссация (barbering, overgrooming, whisker/hair trimming, nibbling, eating (trichophagia), plucking, pulling, de-whiskering) [6, 17, 36].

Нейроэтологически ЭД заключается в выдергивании или обкусывании шерсти и вибриссов у себя (self-barbering) или других особей (hetero-barbering) [3, 14, 26, 36, 38]. Несмотря на то, что в большинстве случаев наблюдать ЭД можно только в условиях домашней клетки, а не в условиях эксперимента, он является важным элементом поведения грызунов, и не должен игнорироваться в эксперименте, либо ошибочно считаться результатом очагового выпадения волос (например, при действии стресса).

Многочисленные данные указывают на доминантный характер данного поведения [35], позволяя использовать ЭД как чувствительный индикатор социальной иерархии [26]. Действительно, в группе мышей или крыс обычно встречается одна (реже две) особи-барбера (от англ. barber — цирюльник) с практически интактным шерстным покровом и вибриссами, как правило играющая доминантную роль [36, 38]. Как правило, это — наиболее крупная и сильная особь [39], которая будет "обривать" других особей даже в случае, если они разделены перегородкой, предоставляющей реципиентам возможность избежать ЭД [40].

У мышей ЭД особенно часто встречается у некоторых линий, особенно C57BL/6 (B6) и A2G [17, 27, 36], указывая на сильный генетический компонент, обусловливающий данный феномен [16, 29, 31, 40]. Тем не меее, ЭД может быть социально передаваем, так как данное поведение индуцируется у "необривающих" мышей после добавления в клетку барбера [35]. Кроме того, несколько дополнительных факторов (пища, возраст, срок отделения от матери, условия содержания) могут вызвать ЭД [10, 32], позволяя допустить, что данный эффект может также представлять собой стресс-индуцированное поведение (например, [40]), либо патологическую реакцию-стереотипию, внешне напоминающую трихотилломанию (компульсивное вырывание волос) у человека, см. обзоры [12, 13].

Почему ЭД важен для нейробиологичкеских исследований? Прежде всего, он представляет собой интересное поведение, и кроме того занимает существенную часть времени, проводимого животным в состоянии бодрствования [36]. Таким образом, поведенческий фенотип ЭД может быть важной составляющей поведенческого фенотипирования вообще, включая стандартные протоколы фенотипирования мутантных или трансгенных животных [7—9, 15]. Во-вторых, вибриссы чаще всего являются объектом манипуляций при ЭД. Учитывая тот факт, что вибриссы у грызунов являются важным источником сенсорной информации [2, 37], в том числе позволяя животному локализовывать объекты в его непосредственной близости, различать текстуру поверхностей, контролировать баланс, а также обеспечивать ориентацию и исследовательскую активность [4, 30, 33, 34, 41], статус вибриссов у объектов поведенческих экспериментов может существенно повлиять на их поведенческую активность. Поэтому, например, в стандартах поведенческого фенотипирования отмечается важность оценки состояния вибриссов у животных перед тестированием [7-9]. Наконец, ЭД является важной составляющей социального поведения в группе [34], и поведенческие особенности данного феномена могут служить интересными показателями нормальных или патологичесих социальных взаимоотношений грызунов. Таким образом, ЭД необходимо учитывать и отслеживать в нейробиологических экспериментах.

Цель настоящей работы — расширить наши представления о поведенческой организации и генетике ЭД путем анализа поведения мышей разных линий — 129S1 (S1), NMRI, BALB/c (BC), B6 — и первого поколения (F1), полученного от их скрещивания.

Методы

В работе исследовалась колония мышей, состоящая из 540 особей обоего пола различных линий и возрастных групп (2,5—5 мес.). Систематические наблюдения прово-

* Исследование поддержано грантами Университета Тампере, Медицинского научного фонда TAYS и Академии наук Финляндии.

дились в течение 3 мес. Мыши принадлежали линиям S1, NMRI, BC, B6, а также F1 (табл. 1—3), и были выведены в Университете Тампере (Финляндия). Все животные содержались в стандартных условиях вивария (12-часовой световой цикл, свет 6—18.00 ч, свободный доступ к воде и пище, стандартная температура 25°C, влажность 55—60%). Мыши содержались в стандартных акриловых клетках (425×245×185 мм, Scanbur, Швеция) в группах по 2—9 особей, в зависимости от линии. Дополнительно был проанализирован возможный феномен само-обривания на 8 мышах каждой линии, содержащихся индивидуально в течение 3—4 недель. При оценке ЭД использовалась следущая пятибалльная шкала: 0 — нет потери волос, 1 — укорачивание или удаление вибриссов, 2 — оголение морды, 3 — очаговая аллопеция в области головы и тела, 4 — выраженная аллопеция на теле и голове и отсутствие вибриссов, 5 — сильная аллопеция (более 40% тела) и отсутствие вибрисс. Каждая мышь была проанализирована отдельно в течение 2 минут и занесена в базу данных по каждой клетке отдельно. Все эксперименты были одобрены Этическим комитетом Медицинской школы университета Тампере. Статистический анализ данных проводился с использованием двухфакторного анализа вариации (ANOVA, факторы — линия, пол, табл. 1) для оценки социального ЭД у особей одного пола, или однофакторного ANOVA для оценки ЭД у особей различного пола (фактор: группы) или F1 (фактор: генотип), с последующих post-hoc U-тестом Манна—Уитни ($p<0,05$).

Результаты исследования

В наших опытах был обнаружен сильный "доминантный" контекст ЭД (табл. 1, $F(2,35) = 6,04$, $p < 0,05$ между генотипами, $F(1,35) = 40,2$, $p < 0,001$ между полами, $F(2,35) = 0,1$, $p < 0,001$ взаимосвязь: генотип x пол) у мышей линии NMRI (80—100%, $p < 0,05$, U-тест), но не линии BC (0%) или S1 (0—33%). Во всех случаях, "обривание" проводилось единственной доминантной особью в группе, с интактными вибриссами и шерстью. В большинстве случаев, ЭД затрагивал вибриссы, а также шерсть морды и головы реципиента (рис. 1). У самцов мышей линии NMRI, реципиент часто демонстрировал максимальное число следов укусов, подчеркивая его подчиненный статус в группе, и обнаруживая четкую корреляцию между доминантностью и выраженностью ЭД. ЭД был выражен как в группах самцов, так и самок мышей линии NMRI. Особи-барберы были самыми крупными в группе и не имели следов от укусов, подчеркивая их доминантный статус. В отличие от них, мыши линии BC (известные как высокоагрессивная линия мышей) никогда не демонстрировали ЭД даже несмотря на большое количество драк (особенно межсамцовых) и множественные следы от укусов.

Табл. 2 суммирует данные по "половому" контексту ЭД в группах "самец-самка(ки)". Выраженный половой контекст был отмечен у мышей линий S1 и B6 (генотип: $F(5,43) = 2,8$; $p < 0,05$). Голова, шея и бока туловища реципиентов были наиболее частыми объектами активности барберов (рис. 1). Общая степень потери волосяного покрова, как свидетельствует средний балл ЭД, была гораздо более сильной в данном случае, чем при описанном ранее доминантном контексте. Половой контекст ЭД существенно отличался от доминантного, так как не сопровождался драками, и осуществлялся исключительно сам-

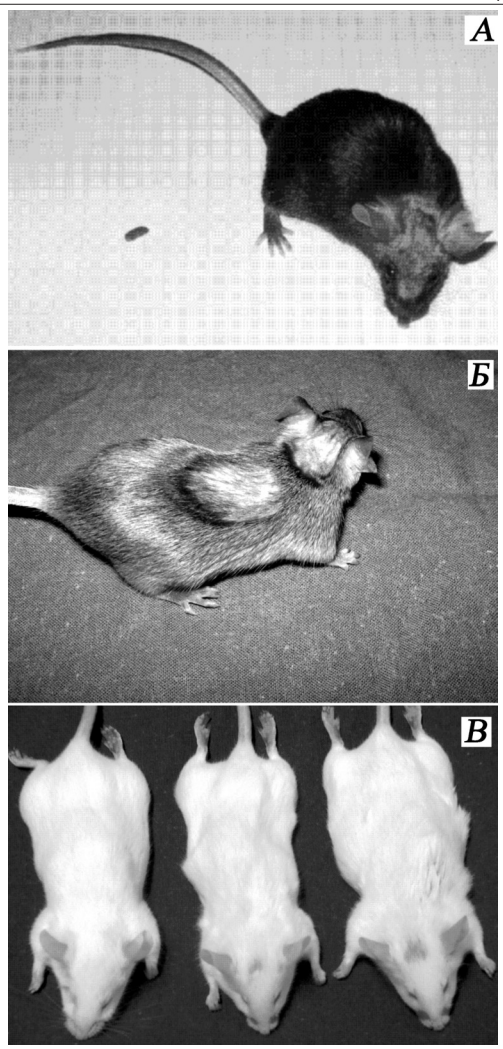


Рис. 1. Паттерны эффекта Далилы у мышей различных линий (А — доминантный barbering у самки C57Bl/6 (вибриссы укорочены, полностью оголена морда и голова другой самкой), Б — половой barbering у самца линии 129S1 (шерсть частично удалена на шее и спине самкой), В — удаление вибриссов и оголение носа у двух самцов линии NMRI (произведено крупным доминантным самцом (слева) с интактными вибриссами)).

Таблица 1

Доминантный контекст эффекта Далилы у мышей линий 129S1, BALB/c и NMRI. Группы, имеющие общие латинские буквы, не различаются статистически (p>0,05, U-тест)

Показатели	129S1 (S1)		BALB/c (BC)		NMRI	
	Самцы	Самки	Самцы	Самки	Самцы	Самки
% реципиентов	0 ± 0a	33 ± 21a	0 ± 0a	0 ± 0a	100 ± 0b	87 ± 13b
Число особей	37	23	21	14	14	25
Число клеток	8	6	5	4	5	8
Средний балл	0 ± 0a	3.8 ± 0.3b	0 ± 0a	0 ± 0a	2.4 ± 0.2b	2.1 ± 0.1b

Таблица 2

Эффект Далилы при совместном содержании мышей разного пола линий 129S1 (S1), C57Bl/6 (B6), BALB/c (BC) и NMRI. n — число животных, N — число клеток (групп). В парах перечислены вначале самцы, затем — самки. Группы, имеющие общие латинские буквы, не различаются статистически (p>0,05, U-тест)

Скрещиваемые пары	% реципиентов	n		N	Средний балл
		Самцы	Самки		
S1 + S1	38 ± 13ac	16	28	16	4 ± 1a
S1 + C57Bl/6 (B6)	45 ± 16ac	11	13	11	3 ± 0a
BC + S1	0 ± 0b	5	19	5	0 ± 0b
S1 + B6	0 ± 0b	6	21	6	0 ± 0b
NMRI + S1	100 ± 0c	4	6	4	4 ± 1a
S1 + NMRI	33 ± 33ac	3	5	3	2 ± 0a

Таблица 3

Эффект Далилы у гибридных линий в первом поколении. n — число животных, N — число клеток (групп). Группы, имеющие общие латинские буквы, не различаются статистически (p>0,05, U-тест)

Гибридная линия, пол	% реципиентов	n	N	Средний балл
B6-S1 (самцы)	43 ± 20a	36	7	1.9 ± 0.3a
B6-S1 (самки)	33 ± 17a	33	9	2.3 ± 0.4a
NMRI-S1 (самцы)	31 ± 13a	61	13	1.9 ± 0.3a
NMRI-S1 (самки)	33 ± 17a	45	9	2 ± 0a
S1-NMRI (самцы)	0 ± 0b	23	7	0 ± 0b
S1-NMRI (самки)	13 ± 13ab	25	7	1.8 ± 0.1a
S1-BC (самцы)	0 ± 0b	13	5	0 ± 0b
S1-BC (самки)	0 ± 0b	19	5	0 ± 0b
BC-S1 (самцы)	0 ± 0b	15	4	0 ± 0b
BC-S1 (самки)	0 ± 0b	21	6	0 ± 0b

ками. Тот факт, что реципиентами выступали самцы — apriori доминантные особи в парах "самец-самка" — также указывает на принципиальное поведенческое отличие полового ЭД от доминантного. Интересно отметить, что мыши линии BC и в этом случае не демонстрировали ЭД, указывая, что данное поведение не является частью их поведенческого репертуара (табл. 2).

Анализируя ЭД у мышей-гибридов F1, мы обнаружили статистически значимый эффект линии мышей ($F(9,71) = 69,8$; $p < 0,001$), включая несколько гибридных линий с активным "обриванием" (например, F1 BC x S1) и линии, не демонстрирующие данное поведение (F1 S1 x B6, S1 x NMRI) (табл. 3). Обращает на себя внимание тот факт, что среди мышей гибридных линий с ЭД, данный феномен наблюдался только в клетках, где содержались более 5 мышей. Таким образом, данный феномен был чувствителен к стрессу перенаселением, а следовательно представлял собой форму поведенческой адаптации к стрессу.

Наконец, анализируя возможность осуществления ЭД у изолированно содержащихся мышей (self-barbering), мы не выявили ЭД данного типа ни у одной особи ни у одной линии мышей, используемых в настоящей работе (данные не показаны).

Обсуждение

В настоящей работе мы не обнаружили феномера self-barbering, что указывает на то, что ведущим фактором при осуществлении ЭД является "обривание" реципиента другими особями в группе. Наиболее часто подверженные области тела — морда, вибриссы, между ушами, на шее (рис. 1) — также свидетельствует в пользу данного вывода, поскольку доступ к ним затруднен у самого животного. Таким образом, не отвергая возможность self-barbering в принципе, мы пришли к выводу о том, что данное поведение не является характерным типом ЭД. Вероятно, ЭД является гетерогенным феноменом, и может иметь два поведенческих подтипа (см., однако, дискуссию в [12, 13]). Далее в статье мы будем обсуждать исключительно ЭД, связанный с hetero-barbering.

Является ли ЭД доминантным поведением? Наши систематические наблюдения на мышах линии NMRI полностью подтверждают данное предположение (табл. 1). Так же как и в пионерских опытах Long (1972) [26], в наших опытах ЭД обнаруживался лишь спустя несколько дней активных драк, необходимых для формирования социально-иерархических отношений в группе. Отметим, что хотя интенсивность драк была гораздо меньше среди самок, барберинг был почти одинаково выражен у данной линии как среди групп самцов, так и у самок. В наших опытах, как и в наблюдениях Sarna et al. (2000) на линии B6, мыши-реципиенты не пытались сопротивляться обриванию, находясь при этом в характерной подчиненной позе (с закрытыми глазами и ушами, отставленными назад). Мыши-барберы, напротив, находились сверху реципиентов (в доминирующем положении), слегка удерживая лапами или подмяв реципиента под себя. Внешне ЭД заключался в усиленном груминге и выкусывании шерсти и вибриссов, а в районе носа (и вокруг глаз) кожа морды оказывалась начисто "выбрита".

Несколько интересных наблюдений можно сделать по нашим данным о характере наследования ЭД. Так, напри-

мер, линия с практически отсутствующим доминантным ЭД (BC) сохраняла данную особенность даже при скрещивании с другими линиями в F1 (тем самым подтверждая, что фоновая линия данного генотипа оказывает сильное влияние на характер наследования ЭД, оказываясь сильнее других линий, в том числе и активно использующих ЭД в своем поведении). Поскольку мыши линий B6 и NMRI являются относительно малоагрессивными, мы можем предположить, что встречаемый у них ЭД может являться способом минимизации агрессии со стороны доминантных особей (см. выше про "добровольный" характер поведения реципиента, а также данные [12, 13, 36].

Может ли ЭД служить адаптивным поведением при стрессе? Ранее указывалось, что стресс перенаселением приводит к почти 100% удалению вибриссов у мышей F1 (NMRI x S1) (табл. 3), но не наблюдается в клетках, содержащих 2—4 особи. Более того, обогащение среды (environmental enrichment), минимизирующее стресс от условий содержания, также способно минимизировать частоту ЭД [10, 40]. В наших опытах (собственные неопубликованные данные) внесение в клетки картонных или деревянных домиков существенно снижало интенсивность ЭД у мышей-гибридов. Все вместе, это указывает на роль ЭД как поведенческого реагирования на стресс по крайней мере у некоторых линий мышей, см. также [29].

Несколько дополнительных поведенческих аспектов ЭД следует затронуть в настоящей статье. Поскольку сенсорные потоки от вибриссов играют не только сенсорную [5], но и тоническую функцию в модуляции уровня активности ЦНС [33], девибриссация при ЭД может существенно затруднить получение сенсорной информации об окружающей среде и повлиять на общий тонус активности мозга. Кроме того, хроническое удаление вибриссов изменяет пластичность коры мозга у грызунов [28] — феномен, который необходимо учитывать, работая с линиями мышей с выраженным ЭД). Таким образом, мозговые процессы оказываются существенно различными у мышей с ЭД и без него. ЭД (прежде всего, девибриссация) также приводит к изменению локомоторной активности и социального поведения [11] и повышенной тревоге [22, 23]. Таким образом, изменения в активности ЦНС и поведении могут быть одними из прямых последствий ЭД у грызунов. В эксперименте необходимо учитывать данный фактор, соответствующим образом тщательно подбирая группы сравнения с учетом статуса шерсти и вибриссов.

С другой стороны, если ЭД играет роль минимизатора агрессии, стресса или является частью полового поведения (как указывалось выше), то у мутантных или трансгенных линий с выраженными нарушениями кожно-волосяного покрова (например, [18, 19, 24]), могут возникнуть поведенческие проблемы, связанные с невозможностью таких мышей использовать ЭД в своем "нормальном" поведении. Вследствие этого, при поведенческом фенотипировании таких мышей могут быть зарегистрированы "вторичные" аномалии социального, полового или эмоционального поведения, которые могут быть ошибочно отнесены к прямым поведенческим эффектам мутации. Понимание возможной роли ЭД в таком поведении и его патогенетической причине необходимо с точки зрения корректной интерпретации наблюдаемого поведения грызунов.

В заключение подчеркнем, что мы рассматриваем ЭД как важную часть поведения лабораторных мышей. Нам не известно, встречается ли данный феномен в природе у диких грызунов. Однако широкое распространение ЭД среди разных отрядов млекопитающих (и наличие аналогов ЭД у птиц) позволяют задуматься о возможной более общей биологической роли данного феномена в формировании социального, полового и стрессорного поведения. Так, например, с точки зрения доминантности, обкусывание вибрисс и органичение сенсорного потока у реципиентов со стороны доминантной особи может быть эволюционно сложившейся поведенческой формой контроля за членами группы. С другой стороны, поза подчинения при ЭД может быть удачной поведенческой адаптацией реципиента, минимизирующей агрессию со стороны доминанта. Наконец, ЭД среди особей различного пола может быть основан на половом гетерогруминге — феномене, хорошо изученном в природе и в лабораторных условиях. В этой связи интересно, например, что недавние работы ряда авторов [20, 25, 26] указывают на то, что мутантные мыши с отсутсвующим ЭД демонстрируют аномальное социальное поведение, позволяя рассматривать их в качестве поведенческих моделей нарушения социального поведения у человека. На наш взгляд, с учетом важной роли феромонов в поведении грызунов [1, 21], обильная секреция феромонов в областях, наиболее часто подверженных "выбриванию" при ЭД, может косвенно указывать на феромон-зависимую природу ЭД. Это предположение может служить весомым основанием для исследования роли ольфакторных факторов (в том числе половых феромонов, феромонов агрессии и стресса) в поведенческом обеспечении ЭД.

Таким образом, ЭД является сложным поведенческим феноменом с множественными механизмами, факторами риска и нейрональными субстратами. Существует, по-видимому, несколько принципиально различных подтипов ЭД (self- и hetero-barbering), а также как минимум три различных контеста данного поведения — половой, социальный (доминантный) и стрессорный. Нами также подтвержден сложный характер наследования ЭД у мышей разных линий. Полученные данные указывают, что ЭД является важным фактором в поведенческих исследованиях, и может служить богатым источником информации в биомедицинских исследованиях в области экспериментальной нейробиологии и нейропатологии.

Литература

1. Макарчук Н.Е., Калуев А.В. Обоняние и поведение. — Киев: КСФ, 2000. — 148 с.

2. Ahl A.S. The role of vibrissae in behavior: a status review // Vet. Res. Commun. — 1986. — 10. — P. 245—268.

3. Beare-Rogers J.L., McGowan J.E. Alopecia in rats housed in groups // Lab. Anim. — 1973. — 7. — P. 237—238.

4. Belzung C. Measuring rodent exploratory behavior // W.E. Cruzio and R.T. Gerlai (Editors), Handbook of Molecular-Genetic Techniques for Brain and Behavior Research, New York: Elsevier, 1999. — P. 738—749.

5. Cardenas F., Lamprea M.R., Morato S. Vibrissal sense is not the main sensory modality in rat exploratory behavior in the elevated plus maze // Behav. Brain Res. — 2001. — 122. P. 169—174.

6. Carruthers E.L., Halkin S.L., King T.R. Mouse barbering: investigations of genetic and experimental control // Anim. Behav. Soc. Abstr. — 1999. — P. 41.

7. Crawley J.N., Paylor R. A proposed test battery and constellations of specific behavioral paradigms to investigate the behavioural phenotypes of transgenic and knockout mice // Horm. Behav. — 1997. — 31. — P. 197—211.

8. Crawley J.N., Belknap J.K., Collins A. et al. Behavioral phenotypes of inbred mouse strains: implications and recommendations for molecular studies // Psychopharmacol. — 1997. — 132. — P. 107—124.

9. Crawley J.N. Behavioral phenotyping of transgenic and knockout mice: experimental design and evaluation of general health, sensory functions, motor abilities, and specific behavioral tests // Brain Res. — 1999. — 835. — P. 18—26.

10. De Luca A.M. Environmental enrichment: does it reduce barbering in mice? // AWIC Newslett. — 1997. — 8. — P. 7—8.

11. Ehrenlechner S., Unshelm J. Whisker trimming by mother cats // Appl. Anim. Behav. Sci. — 1997. — 52. — P. 281—285.

12. Garner J.P., Dufour B., Gregg L.E. et al. Social and husbandry factors affecting the prevalence and severity of barbering ("whisker trimming") by laboratory mice // Appl. Anim. Lab. Sci. — 2004. — 89. — P. 263—282.

13. Garner J.P., Weisker S.M., Dufour B., Mench J.A. Barbering (fur and whisker trimming) by laboratory mice as a model of human trichotillomania and obsessive-compulsive spectrum disorders // Comp. Med. — 2004. — 54. — P. 216—224.

14. Gerold S., Huisinga E., Iglauer F. et al. Influence of feeding hay on the alopecia of breeding guinea pigs // Zentral. Veterinarmed. Arch. — 1997. — 44. — P. 341—348.

15. Greer J.M., Capecci M.R. Hoxb8 is required for normal grooming behaviour in mice. Neuron. — 2003. — 33. — P. 23—34.

16. Hauchka T.S. Whisker-eating mice // J. Hered. — 1952. — 43. — P. 77—80.

17. Jackson Laboratory. Alopecia (loss of hair) in C57BL/6J and related strains, JAX Notes, 1987. P. 431.

18. Kalueff A.V., Lou YR., Laaksi I., Tuohimaa P. Increased anxiety in mice lacking vitamin D receptor gene // Neuroreport. — 2004. — 15. — P. 1271—1274.

19. Kalueff A.V., Lou Y-R., Laaksi I., Tuohimaa P. Increased grooming behaviour in mice lacking vitamin D receptors // Physiol. Behav. — 2004. — 82. — P. 405—409.

20. Kassed C.A., Herkenham M. NF-kB p50-deficient mice show reduced anxiety-like behaviors in tests of exploratory drive and anxiety // Behav. Brain Res. — 2004. — 154. — P. 577—584.

21. Kiyokawa Y., Kikusui T., Takeuchi Y., Mori Y. Alarm pheromones with different functions are released from different regions of the body surface of male rats // Chem. Senses. — 2004. — 29. — P. 35—40.

22. Kozlovskii V.L., Prakh'e I.V. Diazepam eliminates the anxious state induced by amputation of the vibrissae (a model for assessing anxious behavior) // Zh. Vysh. Ner. Deiat. — 1995. — 45. — P. 1057—1061.

23. Kozlovskii V.L., Mosin A.E., Ivakina L.V. The effect of calcium channel blockers on anxiety evoked by amputation of the vibrissae in rats // Eksp. Klin. Farmakol. — 1997. — 60. — P. 10—12.

24. Kuljis R.O. Vibrissaeless mutant rats with a modular representation of innervated sinus hair follicles in the cerebral cortex // Exp. Neurol. 1992. 115. P. 146—150.

25. Lijam N., Paylor R., McDonald M. et. al. Social interaction and sensorimotor gating abnormalities in mice lacking Dvl1 // Cell. — 1997. — 90. — P. 895—905.

26. Long S.Y. Hair-nibbling and whisker-trimming as indicators of social hierarchy in mice // Anim. Behav. — 1972. — 20. — P. 10—12.

27. Long J.M., LaPorte P., Wynshaw-Boris A. Expanded characterization of the social interaction abnormalities in mice lacking Dvl1 // Genes Brain Behav. — 2004. — 3. — P. 51—62.

28. Maier D.L., Grieb G.M., Stelzner D.J., McCasland J.S. Large-scale plasticity in barrel cortex following repeated whisker trimming in young adult hamsters // Exp. Neurol. — 2003. — 184. — P. 737—745.

29. McElwee K.L., Boggess D., Miller J. et al. Spontaneous alopecia areata-like hair loss in one congenic and seven inbred laboratory mouse strains // J. Investig. Dermatol. Symp. Proc. — 1999. — 4. — P. 202—206.

30. Meyer M.E., Meyer M.E. The effects of bilateral and unilateral vibrissotomy on behavior within aquatic and terrestial environments // Physiol. Behav. — 1992. — 51. — P. 877—880.

31. Militzer K., Wecker E. Behavior-associated alopecia-areata in mice // Lab. Anim. — 1986. — 20. — P. 9—13.

32. Myers D.D. C57BL/6J update — C57BL/6J skin lesion problem eliminated // JAX Mice Animal Health Bull. — 1997.

33. Prchal A., Albarracin A.L., Decima E.E. Blockage of vibrissae afferents: I. Motor effects // Arch. Ital. Biol. — 2004. — 142. — P. 11—23.

34. Prigg T., Goldreich D., Carvell G.E., Simons D.J. Texture discrimination and unit recordings in the rat whisker/barrel system // Physiol. Behav. — 2002. — 77. — P. 671—675.

35. Reinhardt W., Militzer K. "Schnurrbartbeishen" (whisker trimming) und sozialer rang bei mausen // Z. Versuchstierkd. — 1979. — 21. — P. 83—91.

36. Sarna J. R., Dyck R.H., Whishaw I.Q. The Dalila effects: C57BL6 mice barber whiskers by plucking // Behav. Brain Res. — 2000. — 108. — P. 39—45.

37. Staiger J.F., Bisler S., Schleicher A. et al. Exploration of a novel environment leads to the expression of inducible transcription factors in barrel-related columns // Neurosci. — 2000. — 99. — P. 7—16.

38. Strozik E., Festing M.F.W. Whisker trimming in mice // Lab. Anim. — 1981. — 15. — P. 309—312.

39. Van de Weerd H.A., Van den Broek F.A.R., Beynen A.C. Removal of the vibrissae in male mice does not influence social dominance // Behav. Processes. — 1992. — 27. — P. 205—208.

40. Van den Broek F.A.R., Omzight C.M., Beynen A.C. Whisker trimming behaviour in A2G mice is not prevented by offering means of withdrawal from it // Lab. Anim. — 1993. — 27. — P. 270—272.

41. Vincent B.S. The function of vibrissae in behaviour of white rat // Behavior Monogr. — 1912. — 1. — P. 7—81.

The Dalila effects in neurobehavioural experiments

KALUEFF A.V., TUOHIMAA P.

Medical School, University of Tampere, Tampere, Finland

Barbering (fur/whisker trimming, the Dalila effect, Sarna et al., 2000) is a behaviour-associated hair and whisker loss frequently seen in many laboratory rodents, including mice. Here we analyze barbering behaviour in 129S1, NMRI, C57BL/6 and BALB/c mouse strains and some of their F1 hybrids. Our study confirms that barbering in mice, depending on their genotype, is a complex behaviour with several distinct contexts or domains. We observed robust social dominance barbering in NMRI, sexual overgrooming in 129S1 and C57BL/6 mice, and stress-evoked barbering in F1 (NMRI x 129S1) hybrids. In contrast, aggressive BALB/c mice and their F1 progeny do not use barbering. We suggest that barbering may be an important behavioural index and a useful tool in neurobehavioural research.
***Keywords**: Mice; Barbering; the Dalila effect; Whiskers*

Перспективы фармако-электроэнцефалографии в психиатрии

ФИНГЕЛЬКУРЦ АН.А., ФИНГЕЛЬКУРЦ АЛ.А.

BM-SCIENCE — Центр Научных Технологий в области изучения мозга и психики

Согласно результатам современных исследований большинство дисфункций мозга и психиатрических проблем сопровождаются нарушением временной и метастабильной организации работы мозга, которая характеризуется либо большей регулярностью, либо большей вариативностью по сравнению с нормой. В этой связи можно полагать, что будущее психофармакологии зависит от ее способности создавать такие фармакологические препараты, которые смогут восстанавливать нормальную временную структуру и метастабильную организацию работы мозга. Количественная электроэнцефалография (ЭЭГ) является одним из основных подходов, используемых в психофармакологии для этих целей. Тем не менее, классические методы анализа ЭЭГ, обычно используемые в клинической практике, как правило, не чувствительны к временной структуре сигнала. Для преодоления многочисленных ограничений классических методов, микроструктурные подходы к анализу ЭЭГ должны быть внедрены в клиническую практику.

Ключевые слова: *ЭЭГ сегменты, метастабильность, функциональная синхрония, временная структура, психофармакология, интеграция*

Введение

Современные достижения в фундаментальных исследованиях мозга, в нейромедицинских науках и, в частности, в психиатрии привели исследователей к новой концептуализации психического и физического здоровья. Так, здоровье мозга — это баланс интегративных и автономных процессов на всех уровнях его организации (включая психический уровень) [11, 13]. Соответственно, болезнь является процессом, динамическая структура которого отличается от нормы (здоровья) [27]. Действительно, согласно результатам современных исследований, большинство дисфункций мозга и психиатрических проблем сопровождаются нарушением временнОй структуры работы мозга [14], которая характеризуется либо большей регулярностью (сверхупорядоченность и, соответственно, ригидность), либо большей вариативностью (неконтролируемая стохастичность) по сравнению с нормой [11, 7].

Существенная группа фактов, поддерживающих данную точку зрения, была получена в исследованиях на здоровых испытуемых. Так, было показано, что операциональные элементы поведения и психической деятельности человека в норме реализуются в краткосрочных периодах пространственно-временных паттернов (или метастабильных состояний) активности мозга (см. обзоры [2, 7—18]. В таком метастабильном режиме интегративные и автономные процессы сосуществуют одновременно [10, 6]. Другими словами, взаимодействие отдельных нейрональных сетей осуществляется посредством динамического баланса между тенденцией автономного и интеграционного функционирования [9]. Совокупно эти процессы отражают временную организацию работы мозга. Таким образом, любое нарушение в метастабильной и временной динамке работы мозга полагается основным дезорганизующим фактором при формировании различных мозговых дисфункций и психиатрических заболеваний [14, 8]. В этой связи, дезорганизация видится как нарушение (болезнь) метастабильного баланса между интегративным и автономным функционированием нейрональных систем [9]. Можно предположить, что одним из возможных последствий такого нарушения будет определенный паттерн работы нейрональных систем, который будет характеризоваться существенной дезорганизацией по сравнению с аналогичным паттерном в норме. Данная гипотеза была подтверждена в пилотных исследованиях с пациентами, больными шизофренией [1]. Современные обзоры также демонстрируют, что многие психиатрические заболевания ассоциированы, прежде всего, с изменениями во временной динамике работы мозга (см., например, обзор [14]).

Совокупно, данные исследования дают основания полагать, что будущее психофармакологии зависит от ее способности создавать такие фармакологические препараты, которые смогут восстанавливать нормальную временную структуру и метастабильную организацию работы мозга. Данный подход представляется также физиологически более адекватным тем интегративным, нестационарным и самоорганизующимся нейрональным процессам головного мозга, где "нарушение во временной динамике" является первичным и наиболее заметным феноменом на ранних стадиях заболевания, нежели "нарушение в структуре" [34]. В этой связи важно изучить, как именно временная структура и метастабильный режим работы мозга изменяются при различных мозговых и психических нарушениях, а также оценить как и в какой степени различные психотропные препараты могут модифицировать и/или восстанавливать временную структуру работы мозга у здоровых испытуемых и пациентов.

Количественная электроэнцефалография

Количественная электроэнцефалография (кЭЭГ) является одной из ключевых и недорогих технологий, используемых в психофармакологии для разработки, создания и тестирования психотропных агентов. кЭЭГ — это компьютеризированная статистическая технология, позволяющая объективно оценивать электрофизиологическую деятельность различных зон мозга и отношения между ними [15]. Кроме того, во временной структуре ЭЭГ отражается информация о временной работе нейрональных ансамблей, о динамике функциональных состояний, о взаимодействии разных систем мозга и об этапах его индивидуального развития [12]. Тем не менее, классические подходы к анализу ЭЭГ, обычно используемые в клинической практике, непригодны для изучения временной структуры работы мозга (см. обзор [2]).

Причин для этого несколько.

Во-первых, спектральные параметры ЭЭГ, как правило, рассчитываются посредством усредненных процедур, осуществляемых на достаточно протяженных временных участках и оцениваемых в относительно широких фиксированных частотных диапазонах. Процедуры усреднения маскируют динамическую и временную структуру ЭЭГ, и зачастую могут приводить к неоднозначным и даже ложным интерпретациям результатов [4, 6].

Во-вторых, сегодня уже хорошо известно, что ЭЭГ-сигнал сильно НЕстационарен [2, 7, 16]. Однако параметры и индексы, широко используемые в ЭЭГ-анализе, такие, как, например, средний спектр, вызванные потенциалы или связанная с событием (де)синхронизация, когерентность, фрактальные размерности, экспоненты Ляпунова и многие другие могут быть рассчитаны только для стационарных сигналов [2—3].

Наконец, практически все существующие ЭЭГ-методы анализа функциональной связанности зон мозга не являются мерой метастабильности. Более того, они не учитывают нестационарность ЭЭГ-сигнала, требуют длительных периодов анализа и используют линейные математические модели, что в отношении мозга далеко не всегда оправдано [32].

Новые подходы к ЭЭГ-анализу

Для того чтобы преодолеть многочисленные ограничения используемых методов анализа ЭЭГ и оценить динамические и временные характеристики работы мозга, исследователями были предложены подходы к микроструктурному анализу ЭЭГ-сигнала [8, 29]. Позже эти подходы получили свое развитие (см. обзоры [2, 5—6, 17—18] см. также [19—22]). Данные технологии анализа особенно чувствительны к динамической метастабильности и временной структуре ЭЭГ, учитывают ее нестационарность, не содержат процедур усреднения и используют специальные тесты на неслучайную природу получаемых результатов. Именно такие технологии анализа ЭЭГ, возможно, впервые позволят исследователям тестировать и создавать психотропные препараты, способные восстанавливать оптимальный уровень метастабильности функционирования мозга (см., например, данные о создании нового психотропного препарата СЕМАКС, [30]). Специальный интерес в этом контексте представляет утверждение о том, что когнитивные функции характеризуются естественной временной структурой [33], а временная организация сознания является основным феноменом клинической оценки и планирования лечения в психиатрии и неврологии [14].

В рамках микростурктурных подходов к анализу работы мозга, недавние исследования показали, что психотропные средства (в частности бензодиазепины) могут существенно изменять временную структуру и метастабильный режим работы мозга у здоровых испытуемых. В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании изучали воздействие агониста А-рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) лоразепама (в однократной дозе 30 мкг/кг) на кортикальные ритмы, используя параллельную и одновременную регистрацию ЭЭГ и МЭГ [23]. Анализ ритмов вели посредством адаптивной классификации кратковременных спектральных паттернов (СП) [4, 19].

Результаты показали, что лоразепам

1) уменьшал процент ЭЭГ/МЭГ сегментов с быстрым тета, дельта-альфа, быстрым-тета-альфа и альфа ритмами и увеличивал процент ЭЭГ/МЭГ сегментов с дельта, дельта-медленным-тета, дельта-бета, медленным-тета и полиритмической активностью;

2) уменьшал разнообразие ЭЭГ/МЭГ-сигналов (в терминах СП) и увеличивал общую их нестабильность;

3) увеличивал периоды временной стабилизации одноименных типов СП (отражение подавления информационного процессинга);

4) поддерживал большие максимальные периоды временной стабилизации для дельта, медленного-тета, дельта-медленного-тета, дельта-бета ритмов и полиритмической активности (в терминах СП);

5) не приводил к увеличению мощности независимого бета ритма. Было также убедительно показано, что наблюдаемое в классических исследованиях увеличение бета активности является "виртуальным" результатом процедур усреднения [23].

Анализируя функциональные макро-взаимодействия между разными зонами коры мозга и его метастабильный режим работы во время тормозных влияний ГАМК-агониста лоразепама, применяли новую меру ЭЭГ связанности — меру структурной или операциональной синхронии [3, 5, 18]. Специальный интерес представляло изучение того, будет ли нейрональная тормозная система ответственна за функциональное рассогласование работы различных корковых зон мозга [25]. Исследование показало, что однократная доза лоразепама приводила, напротив, к тотальному увеличению числа межкорковых взаимодействий и к увеличению силы длинных и межполушарных функциональных связей [24]. Данные результаты позволяют заключить, что тормозная система мозга может также являться эффективным механизмом, обеспечивающим синхронизацию нейрональных популяций. Этим может также объясняться известный парадоксальный эффект лоразепама, приводящий вместо угнетения к усилению эпилептической активности [31].

Таким образом, данные исследования показали, что временные характеристики ЭЭГ оказались особенно чувствительными к самым разным изменениям функциональных состояний мозга при фармакологическом тестировании.

Заключение

Практическая важность такого направления работ очевидна. Полученные первые результаты уже позволяют надеяться, что использование микроструктурных подходов к анализу ЭЭГ может помочь в создании более рациональной психофармакологии. В этом смысле дальнейшее изучение нейрофизиологических и нейрохимических принципов временной и метастабильной организации функционирования мозга является необходимым условием и, в перспективе, может привести к созданию нового поколения психотропных препаратов, контролирующих временную динамику работы мозга и психики.

Литература

1. Борисов С.В., Каплан А.Я., Горбачевская Н.Л., Козлова И.А. Анализ структурной синхронизации ЭЭГ у подростков с шизофреническими расстройствами // Физиология Человека. — 2005. (в печати).

2. Каплан А.Я. Нестационарность ЭЭГ: методологический и экспериментальный анализ // Успехи Физиологических Наук. — 1998. — 29, 3. — С. 35—55 (см. также Каплан А.Я. Проблема сегментного описания ЭЭГ человека // Физиология Человека. — 1999. — 25, 1. — С. 125—133).

3. Каплан А.Я., Дарховский Б.С., Фингелькурц Ал.А., Фингелькурц Ан.А. Топологическое картирование процесса синхронизации моментов резких перестроек в

мультиканальной ЭЭГ у человека // Ж. Высшей Нервной Деятельности. — 1997. — 45. 1. — С. 32—37.

4. Каплан А.Я., Фингелькурц Ал.А., Фингелькурц Ан.А., Гринь Е.Ю., Ермолаев В.А. Адаптивная классификация динамических спектральных паттернов ЭЭГ человека // Ж. Высшей Нервной Деятельности. — 1999. — 49. 3. — С. 416—426.

5. Фингелькурц Ан.А // Пространственно-временная организация сегментной структуры ЭЭГ человека: Автореферат кандидатской диссертации. — М: МГУ, 1998. — 29 с.

6. Фингелькурц Ал.А. Некоторые закономерности динамики спектральных паттернов ЭЭГ человека в процессе мнестической деятельности: Автореферат кандидатской диссертации. — М: МГУ, 1998. — 26 с.

7. Шишкин С.Л., Бродский Б.Е., Дарховский Б.С., Каплан А.Я. ЭЭГ как нестационарный сигнал: подход к анализу на основе непараметрической статистики // Физиология Человека. — 1997. — 23. 4. — С. 124—126.

8. Barlow J.S. Methods of analysis of nonstationary EEGs, with emphasis on segmentation techniques: a comparative review // J. Clin. Neurophysiol. — 1985. — 2. — P. 267—304.

9. Bressler S.L. Cortical coordination dynamics and the disorganization syndrome in schizophrenia // Neuropsychopharmacology. — 2003. — 28. — P. S35—S39.

10. Bressler S.L., Kelso J.A. Cortical coordination dynamics and cognition // Trends Cogn. Sci. — 2001. — 5. — P. 26—36.

11. Buchman T.G. The community of the self // Nature. — 2002. — 420. — P. 246—251.

12. Bullock T.H. Signals and signs in the nervous system: the dynamic anatomy of electrical activity // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1997. — 94. — P. 1—6.

13. Complexity and Dynamics of Human Health Conference. Institut Universitaire Kurt Bosch, Sion / Switzerland, February 01-03, 2001. Url: http://www.philso.uni-augsburg.de/web2/Philosophie2/gscsnd_3.htm

14. Dawson K.A. Temporal organization of the brain: neurocognitive mechanisms and clinical implications // Brain Cogn. — 2004. — 54. — P. 75—94.

15. Duffy F., Hughes J., Miranda F., Bernad P., Cook P. Status of quantified EEG (qEEG) in clinical practice // Clin. Electroencephal. — 1994. — 25. — P. VI—XXII.

16. Fell J., Kaplan A., Darkhovsky B., Roschke J. EEG analysis with nonlinear deterministic and stochastic methods: a combined strategy // Acta Neurobiol. Exp. — 2000. — 60. — P. 87—108.

17. Fingelkurts An.A., Fingelkurts Al.A. Operational architectonics of the human brain biopotential field: towards solving the mind-brain problem // Brain Mind. — 2001. — 2. — P. 261—296.

18. Fingelkurts An.A., Fingelkurts Al.A., Kahkonen S.A. Functional connectivity in the brain — is it an elusive concept? // Neurosci. Biobehav. Rev. — 2005. — 28. — P. 827—836.

19. Fingelkurts Al.A., Fingelkurts An.A., Kaplan A.Ya. The regularities of the discrete nature of multi-variability of EEG spectral patterns // Int. J. Psychophysiol. — 2003a. — 47. — P. 23—41.

20. Fingelkurts Al.A., Fingelkurts An.A., Krause C.M., Kaplan A.Ya. Systematic rules underlying spectral pattern variability: experimental results and a review of the evidences // Int. J. Neurosci. — 2003b. — 113. — P. 1447—1473.

21. Fingelkurts An.A., Fingelkurts Al.A., Krause C.M., Mottonen R., Sams M. Cortical operational synchrony during audio-visual speech integration // Brain Language. — 2003c. — 85. — P. 297—312.

22. Fingelkurts An.A., Fingelkurts Al.A., Krause C.M., Kaplan A.Ya., Borisov S.V., Sams M. Structural (operational) synchrony of EEG alpha activity during an auditory memory task // Neuroimage. — 2003d. — 20. — P. 529—542.

23. Fingelkurts Al.A., Fingelkurts An.A., Kivisaari R., Pekkonen E., Ilmoniemi R.J., Kahkonen S.A. The interplay of lorazepam-induced brain oscillations: microstructural electromagnetic study // Clin. Neurophysiol. — 2004a. — 115. — P. 674—690.

24. Fingelkurts An.A., Fingelkurts Al.A., Kivisaari R., Pekkonen E., Ilmoniemi R.J., Kahkonen S.A. Enhancement of GABA-related signalling is associated with increase of functional connectivity in human cortex // Hum. Brain Mapp. — 2004b. — 22. — P. 27—39.

25. Fingelkurts An.A., Fingelkurts Al.A., Kivisaari R., Pekkonen E., Ilmoniemi R.J., Kahkonen S.A. Local and remote functional connectivity of neocortex under the lorazepam influence // Neuroimage. — 2004c. — 22. — P. 1390—1406.

26. Friston K.J. Transients, metastability and neural dynamics // Neuroimage. — 1997. — 5. — P. 164—171.

27. Glass L. Synchronization and rhythmic processes in physiology // Nature. — 2001. — 410. — P. 277—284.

28. Haig A.R., Gordon E., De Pascalis V., Meares R.A., Bahramali H., Harris A. Gamma activity in schizophrenia: evidence of impaired network binding? // Clin. Neurophysiol. — 2000. — 111. — P. 1461—1468.

29. Jansen B.H., Cheng W.K. Structural EEG analysis: an explorative study // Int. J. Biomed. Comput. — 1988. — 23. — P. 221—237.

30. Kaplan A.Ya., Kochetova A.G., Nezavibathko V.N., Kamensky A.A., Ashmarin I.P. Synthethic ACTH analogue SEMAX effects on EEG and vigilance performance in human subjects // Neurosci. Res. Communic. — 1996. — 19. — P. 115—123.

31. Kohling R. GABA becomes exciting // Science. — 2002. — 298. — P. 1350—1351.

32. Landa P., Gribkov D., Kaplan A. Oscillatory processes in biological systems. / In Malik S. K., Chandrashekaran M.K., Pradhan N. (eds), Nonlinear phenomena in biological and physical sciences. New Deli: Indian National Science Academy. — 2000. — pp. 123—152.

33. Shanon B. Altered temporality // J. Consci. Stud. — 2001. — 8. — P. 35—58.

34. Tirsch W.S., Stude Ph., Scherb H., Keidel M. Temporal order of nonlinear dynamics in human brain // Brain Res. Brain Res. Rev. — 2004. — 45. — P. 79—95.

The utility of pharmaco-electroencephalography in psychiatry: new perspectives

FINGELKURTS AN.A., PH.D. AND FINGELKURTS AL.A., PH.D. CO-HEADS OF RESEARCH

BM-SCIENCE — Brain & Mind Technologies Research Centre, P.O. Box 77, FI-02601 Espoo, Finland

Recent studies have shown that the majority of brain disorders and psychiatric problems are accompanied by disruption in the temporal structure of brain activity, where this temporal structure could be either more irregular or more regular than normal. From this perspective, it is possible to suggest that the future of psychopharmacology lies in its ability to design the psychotropic drugs able to restore normal temporal structure and metastable organization of brain activity. Quantitative electroencephalography (QEEG) is one of the key complex technologies utilized in psychopharmacology for this purpose. However, conventional approaches for EEG analysis used in clinical practice are not suitable for studying temporal structure of brain activity. We suggest that the advanced analysis of EEG micro-structure should be used in clinical practice, to overcome this limitation, and more fully reveal dynamic and temporal characteristics of brain activity.

Свойства психофизиологических функций при экспозиции запахов эфирных масел лимона и лаванды у обследуемых с различной субъективной оценкой этих запахов

МАКАРЧУК Н.Е., КРАВЧЕНКО В.И.

Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, биологический факультет

В работе проанализировано влияние эфирных масел лимона и лаванды на нейродинамические функции нервной системы и показатели кратковременной памяти в зависимости от гедонической оценки запахов обследуемыми. Показано, что в целом эфирное масло лимона оказывает возбуждающее влияние на ЦНС, увеличивая скоростные показатели деятельности нервной системы — латентные периоды сенсомоторных реакций, функциональную подвижность нервных процессов, время "центральной задержки". В условиях одоростимуляции также возрастали показатели точности кратковременной памяти. Эфирное масло лаванды не оказывало выраженного влияния на психомоторные функции, тем не менее в условиях одорации этим маслом наблюдалось снижение эффективности запоминания. Показано, что характер реакции на действие запахов отличался у лиц, которые по-разному оценивали степень приятности запаха. Выявлено, что субъективная оценка степени приятности запаха отличалась в обследуемых с разными исходными показателями нейродинамических функций.

***Ключевые слова**: субъективная оценка, свойства нервной системы, психомоторные функции, кратковременная память, эфирные масла*

Введение

Возможность применения запаховых раздражителей для целенаправленного влияния на ход когнитивных и нейродинамических процессов сегодня широко обсуждается в литературе. При этом одни исследователи стараются выявить совершенно определенные свойства конкретных запаховых веществ, разделяя их на возбуждающие или расслабляющие с позиции их влияния на ЦНС через структуры, которые определяют уровень активации головного мозга [1, 2]. С другой стороны, в целом ряде исследований [3, 4] обосновывается положение, что влияние запаховых веществ осуществляется через изменение эмоциональной окраски, на фоне которого происходит деятельность. При этом авторы опираются на исключительную эмоциональную ассоциированность запахов и связи обонятельного анализатора с эмоциогенными системами мозга, а возможные изменения исследуемых процессов связывают с психологическим компонентом, который проявляется в степени субъективной приятности исследуемых ароматов. Наряду этим, фактически не изученным остается вопрос, связан ли характер реакции на запах с индивидуальными типологическими свойствами человека, или он определяется исключительно химической природой одоранта. Целью данного исследования было сравнить показатели, которые характеризуют психомоторные функции и кратковременную память в условиях одорации эфирными маслами лимона и лаванды, которые известные своим соответственно возбуждающим и расслабляющим действием на ЦНС [5] у лиц с разной гедонической оценкой этих ароматов.

Материалы и методы

В исследовании в качестве испытуемых принимали участие 140 студентов Киевского национального университета имени Тараса Шевченко (Украина) обоих полов в возрасте 19—23 лет без признаков ринальних патологий. У всех обследуемых с помощью компьютерной экспресс-методики, разработанной на кафедре физиологии человека и животных университета [6], определяли ряд показателей нейродинамических функций: латентный период простой сенсомоторной реакции (ЛППР), латентный период реакции выбора (ЛПРВ), функциональную подвижность нервных процессов (ФПНП), коэффициент силы нервной системы (КС), работоспособность головного мозга (ТГМ), уровень функциональных возможностей (УФМ), точность реакции на движущийся объект (ТРДО) и уравновешенность нервных процессов. Продолжительность центральной задержки (ЦЗ) рассчитывали по формуле: ЦЗ = ЛПРВ — ЛППР. Во второй части тестирования определяли показатели развития кратковременной памяти (КВП) на цифры, буквы и геометрические фигуры, сюда входили комплексный показатель производительности (мс × количество ошибок$^{-1}$) и показатель точности (% ошибок) КВП. Эксперимент состоял из трех обследований, которые проводили в одно и то же время в разные дни. На первом этапе обследуемый проходил тестирование без действия каких-либо влияний. Во время второго и третьего обследования прохождение компьютерного тестирования происходило на фоне экспозиции запахов эфирных масел (ЭМ) лимона и лаванды по методике [7]. При этом источник запаха размещали на расстоянии 5 см от носа обследуемого за 5 минут до начала тестирования. В конце тестирования с применением запаховых раздражителей обследуемые оценивали каждый запах по степени его приятности по 10-балльной шкале, при этом оценка 5 баллов означала нейтральное отношение к запаху, 1—4 балла — запах оценивался как неприятный, 6—10 — как приятный. Контрольная группа обследуемых проходила тестирование трижды в разные дни без одорации эфирными маслами.

Статистическую обработку данных проводили с помощью методов непараметрической статистики. Срав-

Таблица 1

Показатели свойств психофизиологических функций на разных этапах опыта в контрольной группе (Среднее, 95% доверительный интервал, медиана), n=30

Показатель	Этапы исследования		
	К1	К2	К3
Латентный период простой реакции, мс	253,4 (236,06—270,78) 255 **	238,1 (225,06—251,25) 234 ##	228,2 (217,86—238,60) 219 $$$
Латентный период реакции выбора, мс	412,3 (397,59—426,95) 416 ***	391,6 (378,85—404,31) 395	385,1 (372,55—397,73) 378 $$$
Коэффициент силы	1,1 (1,01—1,19) 1,04	1,05 (0,99—1,10) 1,05	0,97 (0,92—1,02) 0,98 $$
Уровень функциональных возможностей, $с^{-2}$	3,86 (3,41—4,31) 3,63	3,98 (3,67—4,3) 3,57	4,20 (3,89—4,52) 4,59
Время "центральной задержки", мс	158,4 (142,76—174,11) 166	153,4 (138,30—168,54) 158	156,9 (143,51—170,31) 158
Функциональная подвижность нервных процессов, мс	570,7 (483,70—657,76) 525	553,6 (500,00—607,20) 520	525,4 (481,07—569,69) 508
Работоспособность головного мозга, % ошибок	9,03 (7,12—10,93) 9,3	7,81 (6,05—9,56) 6,8	6,95 (5,38—8,52) 7
Точность реакции на подвижный объект, пикселы	18,8 (14,76—22,84) 17 **	12,73 (8,50—16,97) 11	13,9 (9,98—17,81) 11 $
Уравновешенность, (кол-во опережающих реакций / кол-во запаздывающих)	2,39 (1,46—3,33) 1,5	3,02 (0,55—5,48) 1,06	3,12 (1,90—4,34) 1,29
Примечание. * p<0,05; ** p<0,025; *** p<0,001 — К1 относительно этапа К2; # p<0,05; ## p<0,025; ### p<0,001; — К2 относительно этапа К3; $ p<0,05; $$ — p<0,025; $$$ p<0,001 — К3 относительно этапа К1			

нение показателей, полученных на разных этапах эксперимента, осуществляли по критерию Вилкоксона. Для выявления различий между группами использовали дисперсионный анализ с применением критерия Колмогорова—Смирнова.

Результаты и их обсуждение

С целью отделить изменения показателей психофизиологических функций, вызванные непосредственно запаховой стимуляцией от таких, что происходят вследствие тренировки, мы сформировали контрольную группу обследуемых (n=30), которые проходили тестирование трижды в разные дни без действия каких-либо сенсорных стимулов. Проанализировав полученные данные, было выявлено, что вследствие повторного тестирования наблюдаются значимые изменения исследуемых показателей. Такие изменения касались, прежде всего, временных параметров сенсомоторных реакций и точности реакции на подвижный объект. Как видно из табл. 1, при повторном 2-м и 3-м тестировании происходило уменьшение ЛППР и ЛПРВ сравнительно с первым этапом тестирования (К1). Также прогрессивно уменьшался показатель ТРДО, что свидетельствует о росте точности реакции обследуемых на подвижный объект от первого до третьего этапа. Такие результаты можно объяснить выработкой моторного навыка при повторном прохождении тестирования. Вместе с тем можно отметить, что показатели, которые характеризуют общие закономерности функционирования нервной системы (ФРС, РФМ, ФПНП, ПГМ, уравновешенность) не изменялись на разных этапах контрольного обследования. Отдельно следует сделать ударение на отсутствии изменений показателя времени центральной задержки, который не смотря на уменьшение ЛП ПР и ЛПРВ оставался стабильным.

При анализе показателей, которые характеризуют развитие КВП, мы рассматривали относительные данные, т.е. отношение показателя полученного на одном этапе к аналогичному показателю во втором или третьем этапе. Такой подход был обусловлен большой индивидуальной вариативностью этих параметров. Как видно из табл. 2, при прохождении теста на развитие кратковременной памяти, значимо возрастали комплексные показатели КВП, которые включают как скорость ответа, так и ее правильность. Поскольку процент допущенных

Таблица 2

Относительные изменения показателей развития кратковременной памяти на разных этапах тестирования в контрольной группе (Среднее, медиана, р), n=30

Показатель		Этапы исследования		
		К2/К1	К3/К1	К3/К2
Комплексный показатель продуктивности кратковременной памяти	Буквы	1,57***	1,68***	1,14
		1,28	1,54	0,87
	Цифры	1,11	1,35**	1,35**
		0,89	1,11	1,33
	Фигуры	1,17	1,25**	1,13*
		1,18	1,28	1,07
Точность кратковременной памяти	Буквы	0,94	1,01	1,17
		0,87	0,80	1,14
	Цифры	1,23**	1,06	0,93
		1,15	1,00	0,86
	Фигуры	1,12	1,18	1,52
		1,10	1,00	1,00
Примечание. * p<0,05; ** p<0,025; *** p<0,001 — значимые отличия от исходного уровня показателя				

ошибок достоверно не изменялся на разных этапах опыта, можно сделать вывод, что благодаря тренировке увеличивается именно скорость ответа, но не ее точность. Кроме того, мы получили значимое увеличение количества ошибок в тесте с цифрами во втором тестировании сравнительно с первым, т.е. в данном случае точность ответов даже уменьшалась.

Результаты статистической обработки данных, полученных на фоне одорации ЭМ лимона и лаванды, оказались несколько другими по сравнению с контрольной группой. Так, как видно из табл. 1, кроме изменений ЛП простой и сложной сенсомоторных реакций и ТРДО, которые были аналогичными таким в контроле, мы наблюдали, прежде всего, повышение показателей ФПНП и значимое уменьшение времени "центральной задержки" на фоне запаховой стимуляции ЭМ лимона. Указанные изменения этих показателей отображают рост скорости обработки информации в структурах ЦНС. Вместе с тем, во время экспозиции ЭМ лимона уменьшался КС нервной системы, что свидетельствует об увеличении уровня активации головного мозга, поскольку известно [8], что низкие значения КС присущи людям с высоким индивидуальным уровнем активации и высокой абсолютной чувствительностью. Поэтому уменьшение КС в условиях одорации ЭМ лимону сравнительно с исходным уровнем может отображать увеличение возбудимости нервных центров. В пользу этого предположения свидетельствует также рост показателя уравновешенности нервных процессов, которая происходит вследствие увеличения количества опережающих реакций в тесте на слежение за движущимся объектом.

Экспозиция запаха ЭМ лаванды почти не влияла на исследуемые показатели нейродинамических функций (табл. 3). В таких условиях отмечалось лишь достоверное уменьшение ЛПРВ, аналогичное такому, что мы наблюдали в контрольной группе, и незначительный рост РФМ, который в некоторой мере отображает повышение уровня организации функциональной системы при действии запаха лаванды [9]. Изменения других нейродинамических показателей в условиях одорации этого аромата были не значимыми. Из литературы известно, что ЭМ лаванды характеризуется седативным влиянием на ЦНС, это масло является одним из чаще всего употребляемых компонентов успокоительных ароматических смесей, используется для лечения бессонницы [2, 5]. Логично было ожидать увеличение ЛП СМР и уменьшение показателей, которые характеризуют скорость обработки информации нервной системой, тем не менее нам не удалось продемонстрировать такого эффекта. Возможно, отсутствие значимых изменений нейродинамических показателей можно объяснить непосредственным активирующим влиянием самого задания, которое требует мобилизации внимания от обследуемых, что на некоторое время нейтрализует успокоительное действие запаха.

Тем более что тесты на определение этих параметров составляют первую часть комплексного тестирования, когда время действия запаха еще незначительно. В пользу последнего предположения свидетельствуют результаты тестов на развитие КВП (см. далее), которые составляли последнюю часть тестирования, когда сами обследуемые в самоотчетах отмечали развитие усталости и сонливость при одорации запаха лаванды.

Анализ показателей, которые характеризуют развитие КВП на фоне одорации ЭМ лаванды обнаружил результаты, которые существенно отличались от таковых в контрольной группе (табл. 4). Так, в условиях запаховой стимуляции, как и в контроле, происходил рост комплексного показателя КВП, что учитывает скорость ответа и его верность. Правда, на фоне действия ЭМ лимона такой его рост был вдвое большим, чем при экспозиции ЭМ лаванды. А вот показатель точности КВП (количество ошибок) претерпевал существенные изменения в условиях одорации исследуемыми маслами. Как видно из табл. 4, при действии ЭМ лимона количество ошибок значимо не изменялось, хотя если принять во внимание значения медиан, то можно говорить о тенденции к уменьшению количества ошибок на разные виды стимулов. А вот тестирование на фоне запаха лаванды, напротив, проявило тенденцию к ухудшению результатов сравнительно с предыдущими, это особенно заметно по динамике изменений показателя точности КВП на фигуры, где количество ошибок значимо (p<0,025) увеличивалось на 11%.

Таблица 3

Относительные изменения показателей свойств психофизиологических функций во время одорации эфирными маслами лимона и лаванды (M±m, медиана), отн. ед.

Показатель	Этапы исследования	
	Лимон / контроль (n=102)	Лаванда / контроль (n=70)
Латентный период простой реакции	0,97±0,01 ** 0,97	0,98±0,02 # 0,99
Коэффициент силы	0,94±0,03 *** 0,91	1,02±0,05 0,99
Уровень функциональных возможностей	1,09±0,08 * 1,01	1,12±0,10 * 1,01
Латентный период реакции выбора	0,92±0,02 *** 0,93	0,96±0,02 *** 0,97
Время "центральной задержки"	0,87±0,06 0,84 ***	1,02±0,09 1,00
Функциональная подвижность нервных процессов	0,91±0,07 ** 0,83	1,00±0,08 0,91
Работоспособность головного мозга	1,02±0,15 0,83	1,15±0,21 0,88
Точность реакции на движущийся объект	0,86±0,14 # 0,67	1,30±0,35 1,00
Уравновешенность	1,94±0,53 *** 1,00	1,82±0,09 # 1,00
Примечание. * p<0,05; ** p<0,025; *** p<0,001; # p<0,08 — значимые отличия от исходного уровня показателя		

Связь показателей свойств психофизиологических функций с субъективной оценкой запаха

Одним из параметров, которые определенным образом характеризовал субъективное отношение обследуемых к примененным нами запаховым стимулам, была оценка запаха за 10-балльной шкалой по критерию "приятный — неприятный". При этом оценка в "5" баллов нами принималась за нейтральное отношение к запаху, ниже 5 баллов — отрицательное, выше — положительное восприятие данного аромата. Следует отметить, что в целом запах ЭМ лимона воспринимался обследуемыми (рис. 1) как более приятный (6,92±0,57) сравнительно с запахом ЭМ лаванды (5,59±0,49). Возможным объяснением таких различий в оценке этих двух запахов может быть лучшая ассоциированность запаха лимона с событиями с положительной эмоциональной окраской. В нашем исследовании 73% опрошенных обследуемых правильно идентифицировали запах лимона, тогда как запах ЭМ лаванды узнали лишь 32% обследуемых. Известно, что гедоническая оценка запахов в основном обусловлена предыдущим опытом человека, а поскольку восприятие запахов характеризуются наибольшей

Таблица 4

Относительные изменения показателей развития кратковременной памяти во время одорации эфирными маслами лимона и лаванды (M±m, медиана), отн. ед.

Показатель		Этапы исследования	
		Лимон / контроль (n=102)	Лаванда / контроль (n=70)
Комплексный показатель производительности кратковременной памяти	Буквы	1,62±0,17 1,39 ***	1,33±0,17 1,16 ***
	Цифры	1,29±0,12 1,12 ***	1,18±0,17 1,06 *
	Фигуры	1,21±0,08 1,12 ***	1,01±0,06 1,01
Точность кратковременной памяти	Буквы	0,94±0,14 0,74	1,12±0,20 0,87
	Цифры	1,01±0,12 0,89	1,20±0,21 1,00 #
	Фигуры	0,95±0,06 0,89 #	1,11±0,7 1,07 **
Примечание. * p<0,05; ** p<0,025; *** p<0,001; # p<0,07 — одорация по отношению к контролю			

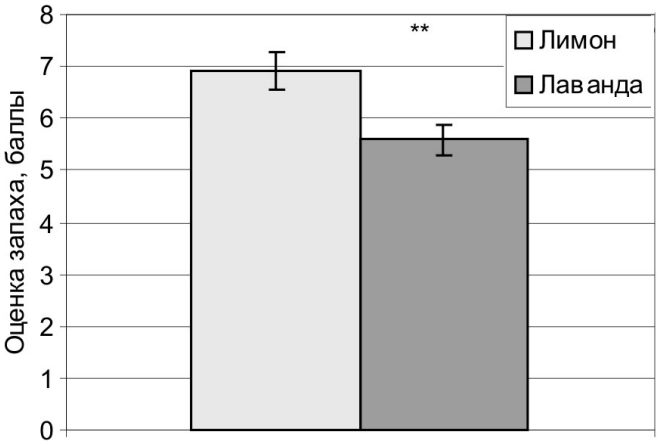


*Рис. 1. Субъективная оценка запахов лимона и лаванды обследуемыми по степени их приятности: ** p<0,001 лимон относительно лаванды*

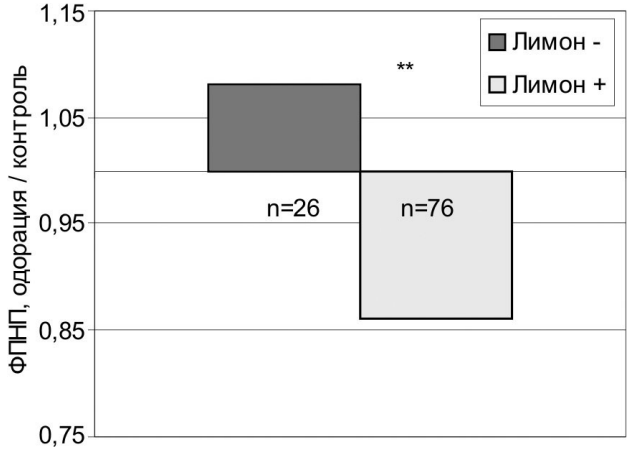


*Рис. 2. Относительные изменения показателя ФПНП в подгруппах с разной оценкой приятности запаха лимона во время экспозиции ЭМ лимона: ** p<0,025 группа "лимон-" относительно группы "лимон+"*

эмоциональной окраской сравнительно с другими сенсорными стимулами [10], то естественно, что хорошо знакомый запах лимона вызывает ряд приятных ассоциаций, тогда как незнакомый большинству обследуемым запах ЭМ лаванды вызвал меньше приятных ассоциаций, что и привело к более низкой субъективной оценке.

Мы разделили общую группу обследуемых на тех, кому запах лимона скорее не нравился — т.е. лица, которые выставили ему оценку менее 5 баллов — в эту группу "лимон -" вошло четверть общей группы — 26 лиц, и тех, кто оценил этот запах как приятный (группа "лимон +"), и поставил более 5 баллов — таких обследуемых было значительно больше (n=76). Оказалось, что между этими двумя группами были значимые отличия между показателями свойств психофизиологических функций в контроле, которые касались, прежде всего, тех, которые характеризуют скоростные параметры деятельности ЦНС. Как видно из табл. 5, у представителей подгруппы "лимон -" в контроле были значимо менее короткие ЛП простой СМР и РВ, и более высокая ФПНП по сравнению с группой "лимон +". Учитывая такое отличие исходных нейродинамических показателей, можно предположить, что люди, которым присущи их высокие значения, что свидетельствует о высокой возбуждаемости ЦНС, подсознательно избегают чрезмерного возбуждения, и это обнаруживается в их отрицательном отношении к запаху лимону, который относят к возбуждающим ароматам.

Относительно показателей производительности и точности КВП, то каких-либо достоверных отличий у обследуемых данных групп нами выявлено не было. Интересно, что при сравнении исследуемых абсолютных показателей в условиях одорации ЭМ лимона отличия между показателями, имеющиеся в исходных условиях нивелировались. Единственный показатель, который значимо (p<0,025) отличался в этих условиях, был время центральной задержки, который равнялся 128,9±34,65 мс и 152,86±55,91 мс в группах "лимон -" и лимон ±" соответственно.

При сравнении динамики изменений показателей свойств психофизиологических функций мы выявили, что в группе "лимон -" в условиях одорации снижалась ФПНП на 8%, тогда как в группе "лимон +" этот показа-

Таблица 5

Показатели свойств психофизиологических функций в контроле у лиц с разной гедонической оценкой запаха ЭМ лимона (M±σ, медиана)

Показатель	Подгруппы обследуемых	
	"лимон -" (n=26)	"лимон +" (n=76)
Латентный период простой реакции, мс	235,34±35,41 226,04**	252,52±33,8 244,70
Коэффициент силы	1,05±0,23 0,99	1,11±0,17 1,07
Уровень функциональных возможностей, $с^{-2}$	4,19±1,06 4,73	4,18±1,02 4,81
Латентный период реакции выбора, мс	395,25±64,59 374,65**	436,67±56,6 429,55
Время "центральной задержки", мс	159,91±43,66 150,19	184,15±50,92 179,30
Функциональная подвижность нервных процессов, мс	426,75±117,5 410 **	629,75±285,33 548
Работоспособность головного мозга, % ошибок	10,22±6,6 8,50	10,45±5,7 9,25
Примечание. * p<0,05; ** p<0,025 группа "лимон -" относительно группы "лимон +"		

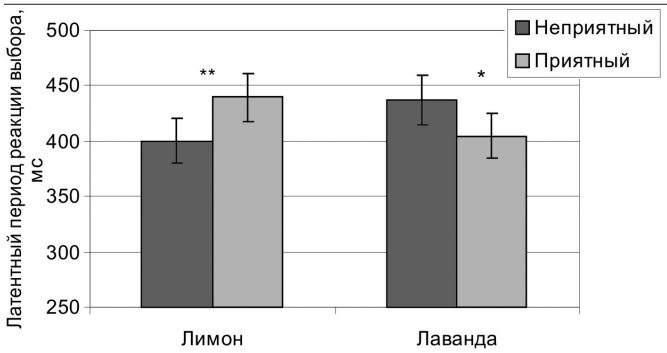


*Рис. 3. Латентные периоды реакции выбора в подгруппах с разной оценкой запахов лимона и лаванды по степени его приятности: * p<0,05; ** p<0,025 группа "неприятный" относительно группы "приятный"*

тель, наоборот, возрастал на 14% (рис. 2.). В данном случае мы снова видим пример гармонизирующего действия запаха ЭМ лимона — у лиц первой группы исходные значения ФПНП были высокие, и во время экспозиции запаха они уменьшились, а у обследуемых второй группы ("лимон +"), исходные значения ФПНП были низкими, но возрастали в условиях одорации. Между остальными показателями значимых различий между этими группами в условиях одорации обнаружено не было.

Общую группу обследуемых, которые принимали участие в опыте с запахом ЭМ лаванды (n=70) мы разделили по тому же принципу. В результате чего образовалось две группы — "лаванда -" (n=36) и "лаванда +"(n=34). Как можно видеть, количественное соотношение между ними существенно отличалось от такого в подгруппах лимона — приблизительно половина обследуемых оценила запах ЭМ лаванды ниже отметки "5", т.е. признала его скорее неприятным.

Характерно, что при сравнении исходных показателей свойств психофизиологических функций, между этими двумя группами оказалось значительно меньше отличий, чем между группами с разной оценкой запаха лимона. Фактически, значимые отличия были найдены только для исходного ЛП РВ. Тем не менее интересным, по нашему мнению, оказался тот факт, что исходные значения ЛП РВ в подгруппах были прямо противоположными таким в подгруппах с разной оценкой запаха ЭМ лимона (рис. 3). Лица, которые оценили запах лаванды как неприятный, имели значимо ($p<0,05$) большие ЛП РВ, чем представители группы, которые оценили этот запах как приятный, тогда как в подгруппах с разной оценкой запаха лимона мы видим противоположную картину. По динамике изменений исследуемых нами психофизиологических показателей представители групп с разной оценкой запаха ЭМ лаванды не различались.

Полученные данные довольно убедительно свидетельствуют в пользу того, что субъективная оценка запаха человеком может зависеть от личностно-типологических свойств, в частности нейродинамических свойств нервной системы. Отметим, что нами не было выявлено связи между показателями, которые характеризуют процессы КВП и гедонической оценкой запахов. В исследовании Зимы И.Г. с соавторами [11] показано, что выбор или отвержение запахов человеком связан с личностными особенностями исследуемых, такими как экстраверсия, реактивная тревожность, агрессивность, ригидность и т.п. Так, выбор определенного аромата, как субъективно приятного, по мнению авторов, обусловливается потребностью гармонизации состояния, а отвержение — потребностью его сохранения. С таких позиций можно интерпретировать и наши результаты: лицам, которые оценивали запах лимона как приятный, присущи замедленный ход нервных процессов (ЛППР, ЛПРВ, ФПНП). Поэтому, учитывая возбуждающее влияние этого одоранта на ЦНС, можно говорить о его гармонизирующем воздействии, и наоборот, люди с высокими показателями психомоторных функций отвергали этот запах, таким образом избегая дополнительной активации.

Аналогично можно прокомментировать разность в субъективной оценке запаха лаванды — оценивали этот запах как приятный лица, для которых характерная высокая реактивность ЦНС, соответственно для них тормозное влияние ЭМ лаванды на ЦНС есть оптимальным. Тогда как люди из продолжительными ЛП находили данный запах менее приятным, что можно интерпретировать как избегание дополнительного торможения при действии ЭМ лаванды. Согласно Ilmberger с коллегами [3], влияние ЭМ на процессы внимания обусловлено большей степенью психологическими механизмами: в их исследовании прослеживалась корреляция между субъективной оценкой запахов обследуемыми относительно их стимулирующего-расслабляющего влияния и изменениями времени простой СМР при экспозиции этих запахов. Не исключая такого объяснения, наши результаты свидетельствуют в пользу того, что разные реакции на действие запахов являются следствием не только ожидаемого действия одоранта, но в большей мере зависит от индивидуально-типологических свойств нервной системы обследуемых.

Выводы

Одорация ЭМ растительного происхождения влияет на деятельность нервной системы, изменяя показатели свойств психофизиологических функций. ЭМ лимону оказывает возбуждающее действие на ЦНС, следствием чего является рост нейродинамических показателей: увеличение ФПНП, уменьшение латентных периодов простой СМР и реакции выбора, продолжительности центральной задержки. ЭМ лимону оказывает положительное влияние на процессы памяти и внимания, следствием чего являются уменьшение количества ошибок в тестах на кратковременную память. ЭМ лаванды менее выражено влияет на нейродинамические функции, но при этом оказывает содействие организации динамической функциональной системы для выполнения деятельности. Расслабляющее действие данного запаха приводит к снижению концентрации внимания обследуемых, особенно это касается запоминания геометрических фигур. Характер реагирования на одоростимуляцию зависит не только от свойств запахового вещества, но и от субъективной оценки запаха человеком. Обнаружено, что обследуемые, которые характеризуются быстрыми характеристиками деятельности ЦНС (непродолжительное время простой и сложной СМР, высокая ФПНП) оценивали запах ЭМ лимона как менее приятный, а лаванды как более приятный в сравнении с обследуемыми, которым свойственны замедленные реакции и низкая ФПНП. На основе полученных данных делается предположение, что субъективная оценка запаха зависит от индивидуально-типологических свойств нервной системы обследуемых.

Литература

1. Degel J., Koster E.P. Odors: Implicit Memory and Performance Effects // Chemical Senses. — 1999. — Vol. 24. — P. 317—325.

2. Moss M., Cook J., Wesnes K., Duckett P. Aromas of rosemary and lavender essential oils differentially affect cognition and mood in healthy adults // International Journal of Neuroscience. — Vol. 113. — 2003. — P.15—38.

3. Ilmberger J., Heuberger E., Mahrhofer C, Dessovic H., Kowarik D., Buchbauer G. The influence of Essential Oils on Human Attention: Alertness // Chemical Senses — 2001. — Vol. 26. — P. 239—245.

4. Brauchli P., Ruegg P.B., Etzweiler F., Zeier H. Electrocortical and autonomic alteration by administration of a pleasant and an unpleasant odor // Chem Senses. — 1995. — Vol. 20(5). — Г.505—515.

5. Стикс Вольфганг, Вайгерштorфер Улла. В царстве запахов: Эфирные масла и их действие / Пер. с нем. — Г.: Навеус, 2001. — 130 с.

6. Філімонова Н.Б. Компьютерная экспресс-методика для определения психофизиологического состояния человека // Материалы ІІ Международной научн.-метод. конф. "Культура здоровья как предмет образования". — Херсонский держ. пед. ун-т., 2000. — с. 204—209.

7. Макарчук Н.Э. Калуев А.В. Обоняние и поведение. — Киев, КСФ, 2000. — 134 с.

8. Ильин Э.П. Дифференциальная психофизиология. — СПб.: Питер, 2001. — С.116.

9. Лоскутова Т.Д. Оценка функционального состояния центральной нервной системы человека по параметрам простой двигательной реакции // Физиол. журн. СССР. — 1975. — Т. LXI, №1. — С 3—11.

10. Chu S., Downess J.J. Odour-evoked autobiographical memories: Psychological investigations of Proustian phenomena // Chemical Senses. — Vol. 25. — P. 111—116.

11. Зима И.Г., Піскорська Н.Г., Чернінський А.О., Крижановський С.А., Малаш О.О., Голод М.А. Индивидуальный выбор запахов эфирных масел растительного происхождения как идентификатор психофизиологических особенностей человека // Вестник Черкасского университета. Серия Биологические науки. — 2002. — Вып. 39 — С. 49—55.

Psychophysiological functions in subjects with different subjective evaluation after the exposure to lemon and lavender essential oils odors

MAKARCHUK N.E., KRAVCHENKO V.I.

Biology faculty, Kiev National University, Kiev 01033, Ukraine

The influence of essential oils (EO) such as lemon and lavender EO on neurodynamic functions of the nervous system and parameters of short-term memory is analyzed depending on hedonic estimations of odorants. Here we show that lemon EO renders stimulating influence on the brain, increasing high-speed parameters of activity of nervous system — the time reaction scores, functional mobility of nervous processes, time of "the central delay". After odor exposure, the parameters of accuracy of short-term memory also increased. In contrast, lavender EO did not influence psychomotor functions, although this oil reduced the efficiency of retention. It was shown that a character of reaction to odorants differed in persons who differently estimated a degree of odors. We found that the judgment of pleasantness differed in subjects with different initial parameters of the brain neurodynamic functions.

***Key words**: subjective evaluation, properties of nervous system, psychomotor functions, short-term memory, essential oils*

Изменения макро- и микросистемной активации мозга при невротических расстройствах

ЛАВРОВА Н.М., СЛЕЗИН В.Б., ЛАВРОВ В.В.

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия,
Психоневрологический институт им.В.М.Бехтерева,
Институт физиологии им.И.П.Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Анализ ЭЭГ и выраженности условных негативных потенциалов, зарегистрированных в неокортексе, показал повышение уровня активации мозга у больных неврастенией и снижение активации у больных с соматизированным расстройством по сравнению со здоровыми людьми. При моделировании невротических расстройств у животных (кошки, крысы) прослежено нарушение регуляции макро- и микросистемной работы мозга, выразившееся в потере закономерной зависимости степени активации мозга и амплитуды колебаний частоты мультиклеточной импульсации от биологической значимости сенсорных сигналов, а также в изменении корреляции импульсации в различных структурах мозга. На основе литературных и собственных данных разработана схема, отражающая взаимодействие психогенных и биологических (регуляторных) факторов в развитии невротических расстройств.

***Ключевые слова**: невротические расстройства, неспецифические системы мозга, реакция активации ЭЭГ, условные негативные потенциалы, мультиклеточная импульсация*

Введение

Несмотря на многочисленные нейрофизиологические исследования невротических расстройств, их биологическая природа окончательно не выяснена. Высказан ряд гипотез относительно тех изменений в мозге, которые определяют эти расстройства. Во-первых, предполагается, что структурная патология служит основной причиной данных расстройств [1, 7]. Во-вторых, развитие невротических расстройств рассматривается как следствие преимущественно функциональных, а не структурных нарушений механизмов мозга. Сторонники второго мнения признают возможность структурных нарушений, но указывают на их вторичность по отношению к функциональным [9, 10]. Цель представленной работы заключалась в получении данных относительно функциональных нарушений механизмов мозга при невротических расстройствах. Основное внимание исследований было направлено на связь макро- и микросистемных изменений, поскольку в литературе остается открытым вопрос о том, как меняется нейрональная деятельность в условиях невротических расстройств.

Методика исследования

Анализировали ЭЭГ у здоровых (15 чел.) и больных неврастенией и соматизированным расстройством в условиях максимально выраженного патологического состояния (30 пациентов, возраст 20—45 лет, наблюдения в первые дни пребывания в стационаре). Подсчитывали индекс альфа-ритма и фиксировали особенности волн фоновой ЭЭГ. Оценивали адекватность выраженности реакции активации ЭЭГ при функциональных пробах: открывания-закрывания глаз, гипервентиляции легких и слуховом восприятии эмоционально значимых слов. Кроме того, оценивали амплитуду и длительность условной негативной волны (УНВ) и постимперативной негативной волны (ПИНВ), отводимых монополярно от теменных и лобных пунктов (индифферентный электрод — ушной), при действии звуковых сигналов (тон 800 Гц). Эпоха анализа равнялась 2096 мс, шаг дискретизации — 10 мс. Цикл накопления состоял из 32 единичных реализаций.

В хронических экспериментах на ненаркотизированных кошках (в среднем по 30 экспериментов на каждом животном, порядка 50 тестирований условных световых стимулов в каждом эксперименте) анализировали ЭЭГ и мультиклеточную импульсацию (МКИ), отводимую от сенсомоторной коры с помощью пучка нихромовых электродов (диаметр 35 мк), до и после невротизации, вызываемой острым эмоциональным стрессом, создаваемым экстренной заменой пищевого стимула болевым (11 кошек) и хроническим стрессом, провоцируемым сверхтонким дифференцированием (16 кошек). Анализируя активированность ЭЭГ, разбивали ЭЭГ на секундные отрезки, классифицировали ЭЭГ каждого отрезка, относя к одной из 4 градаций в соответствии со смещением мощности ритмов по всему спектру [6, 8] и представляли графически в виде полосы, ширина которой отражала степень активированности. МКИ после селекции (3 уровня селекции при отношении амплитуды импульсов 1:2:4) обрабатывали на ЭВМ, фиксируя колебания частоты МКИ в фоне (в течение 20 с) и модуляцию колебаний, вызванных включением раздражения (в течение 40 с, при бине равном 250 мс и 1000 мс). Оценивали колебания частоты МКИ, повторявшиеся циклически с частотой порядка 0,1 Гц. Достоверность полученных данных анализировали, подсчитывая количество однотипных (и противоположных) по характеру реакций. Приведенные в работе сведения достоверны по критерию знаков ($p > 0,95$).

В экспериментах на 25 крысах (хронические эксперименты на бодрствующих животных) регистрировали ЭЭГ сенсомоторной коры и МКИ нервных образований, расположенных в ядрах центрального серого вещества среднего мозга, моста, миндалины, вентромедиального гипоталамуса. Прослеживали изменение корреляции МКИ разных ядер в зависимости от активации мозга, вызывае-

мой условными звуковыми сигналами, а также стрессирующими стимулами, в качестве которых служили избегаемые и неизбегаемые болевые электрические раздражения конечностей.

Результаты исследования и обсуждение

При неврастении и соматизированном расстройстве у людей выявлено нарушение регуляции кортикальной активности. Изменились параметры альфа-ритмики фоновой ЭЭГ. Появились волны сложной конфигурации, амплитуда волн возрастала до 120 мкВ, что значительно выше максимального уровня 80—100 мкВ у здоровых людей. Индекс альфа-ритма при соматизированном расстройстве повышался, достигая 85—90%, а в случае неврастении, наоборот, происходило снижение альфа-индекса до 35% и менее. У больных соматизированным расстройством, как и у здоровых, уровень ЭЭГ ответов сохранялся на высоком уровне, но длительность реакций, в отличие от здоровых, не изменялась при переходе от мало значимых сигналов к эмоционально насыщенным. При неврастении также отмечено нарушение адекватности регуляции, но в ином плане, чем при соматизированном расстройстве. Предъявление словесных раздражителей, непосредственно связанных с "психотравмой", обусловившей заболевание, не вызывало резкого усиления ЭЭГ ответа. Он был значительно (порядка на 5—10 с) короче, чем нормальная реакция здорового испытуемого на эмоционально насыщенный сигнал (15—20 с).

В условиях обеих форм невротических расстройств УНВ и ПИНВ стабильно возникали, при этом характер волн был более упорядочен, чем у здоровых людей, у которых УНВ и ПИНВ имели значительную индивидуальную изменчивость. Параметры амплитуды и длительности, а также мощности (то есть площади, охватываемой на графике линией, отражающей динамику потенциала) УНВ и ПИНВ, зарегистрированных у больных с разными формами патологии, существенно отличались. Для неврастении характерно снижение мощности обеих волн (по сравнению с нормой и соматизированными расстройствами). В случае соматизированного расстройства суммарная мощность УНВ и ПИНВ была 1,5—2 раза выше, чем при неврастении. Отличались и отношения волн: при соматизированом расстройстве мощность ПИНВ превосходила УНВ, а при неврастении, наоборот, ПИНВ была меньше УНВ. В наиболее контрастном виде данные выглядят, будучи представлены с использованием коэффициента ассиметрии, вычисляемом как отношение разности мощностей УНВ и ПИНВ к их сумме. При соматизированном расстройстве преобладали отрицательные значения коэффициента асимметрии (достоверность $p > 0,95$), среднее значение по группе: -0,22. При неврастении было больше положительных (достоверность $p > 0,99$), среднее значение коэффициента 0,19. Выявлена еще одна особенность больных по сравнению со здоровыми людьми. У здоровых при выполнении сложного задания, заключавшегося в точном измерении временного интервала между звуковыми стимулами, суммарная мощность волн была в 2 раза больше, чем при выполнении простого задания по воспроизведению секундного отрезка времени. Для больных с обеими формами патологии, наоборот, было характерно, снижение суммарной мощности волн в случае сложного задания, а не простого.

До применения невротизирующих воздействий в сенсомоторной коре у кошек выявлена зависимость колебаний частоты МКИ и выраженности активации ЭЭГ от сигнальной значимости световых стимулов. До включения раздражения цикл, в течение которого происходило повышение и снижение частоты МКИ, длился 3±1 с. Модуляция колебаний при включении световых сигналов развивалась с латентным периодом 0,35±0,15 с. Длительность первых (считая от включения стимула) колебаний при действии неподкрепляемых сигналов (грубые и средние дифференцировочные стимулы) равнялась 5±1 с, а при высокой сигнальной значимости положительных сигналов — 7±1 с. В большинстве случаев (60%) ответная реакция развивалась по возбудительному типу, который характеризовался возрастанием частоты МКИ (в 20% случаев отмечен тормозный тип ответа, при котором отмечено снижение частоты, и в 20 % реакция проявлялась неотчетливо). В условиях возбудительного типа ответа возрастание амплитуды первого колебания, по отношению к фоновым колебаниям, составляло при слабой значимости неподкрепляемых стимулов 2—3 раза, а при высокой значимости положительных сигналов — 4—5 раз. Во всех случаях, и при возбудительном и при тормозном типе МКИ ответов, развитие ЭЭГ и МКИ реакций происходило одновременно. Выраженность тех и других реакций имела прямую зависимость от сигнальной значимости раздражения, увеличиваясь по мере перехода от грубых дифференцировок к средним и далее к положительным сигналам. При четырехкратном и более повторении одних и тех же стимулов развивалось угашение ЭЭГ и МКИ реакций. Несмотря на то, что угашение обеих реакций происходило "волнообразно", выявлен параллелизм двух угасательных процессов. Соответствие двух угасательных процессов, как и приведенные выше данные о связи ЭЭГ и МКИ, свидетельствует о том, что активирующие воздействия, распространяясь на деятельность макросистем мозга, отчетливо проявляются и на нейрональном уровне.

Через 3—4 дня после острого эмоционального стресса, а также через месяц экспериментов с хроническим стрессом, создаваемым перенапряжением анализаторной деятельности, параллелизм макро- и микроактивационных процессов сохранялся, но при этом четко выявился и патологический признак: выраженность ЭЭГ и МКИ реакций не соответствовала (то есть была не адекватна) изменявшимся параметрам сигналов.

Результаты наблюдений, проведенных на другом виде животных (крысах), подтвердили параллелизм макро- и миросистемных процессов. Возрастание активационного напряжения при включении условных звуковых стимулов вызывало увеличение корреляционных отношений между импульсацией нервных клеток эмоциогенных образований мозга в течение нескольких секунд. Если же факторами, вызывавшими повышение активации, в отличие от звуковых стимулов, не имевших стрессорного эффекта, были неизбегаемые болевые раздражители, обладавшие стрессогенным свойством, то повышение активации (десинхронизации) ЭЭГ различных отделов коры больших полушарий и возрастание корреляционных связей МКИ регистрировались в течение минут и часов, а затем становились хроническими при повторных стрессогенных воздействиях.

В данной работе в экспериментах на животных не просто продемонстрирована стабильная связь между макро- и микросистемными активационными процессами, которая была выявлена и в норме, и при моделировании невротической патологии. Показаны особенности этой связи: раз-

витие макроактивации сенсомоторной коры совпадало по времени с модуляцией циклических изменений частоты МКИ, а также с изменением корреляционных отношений между нейронами эмоциогенных образований в подкорковых структурах. Значение полученных данных становится более отчетливым, если учесть тот факт, что в литературе имеются лишь эпизодические сведения [4, 5, 11—14], не позволяющие даже в приблизительной форме ответить на вопрос, как соотносится нейрональная импульсация с макроактивационными процессами. Вместе с тем, в проведенной работе отмечен патологический признак, характеризующий нарушение регуляторных процессов: пропадала адекватность и макро- и микросистемной активации мозга по отношению к действующим сигналам.

Заключение

В качестве функциональных образований мозга, ответственных за отмеченные регуляторные дисфункции, выступают неспецифические системы мозга, осуществляющие активацию мозга в цикле сон—бодрствование и участвующие в эмоциогенезе. Рассмотрение собственных и литературных [2—5, 9—12] данных показывает, что патогенез невротических расстройств инициируется интегративными анализаторными образованиями, ответственными за восприятие информации, поступающей из внешнего мира, и оценивающими эту информацию на основе существующего опыта, закрепленного в соответствии со "шкалой мотивационных приоритетов". Каким бы ни был вопрос о психогенных структурах, можно полагать, что интегративно-анализаторные образования мозга представляют собой основной субстрат психических явлений. Взаимодействие анализаторных и регуляторных механизмов реализуются не только на подкорковом уровне, но и на кортикальном, где, как это установлено [9], представлены элементы неспецифических систем. Таким образом, структура отношений психогенных и биологических факторов схематично выглядит как "круг" прямых и обратных связей анализаторных и неспецифических образований мозга. Проведенные исследования показали, что тонкая функциональная настройка этих связей страдает при невротических расстройствах, и поэтому можно полагать, что именно отмеченная дисфункция определяет развитие невротических расстройств. Тесные отношения неспецифических систем и гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса позволяют понять, как патогенная (конфликтная, "психотравмирующая") информация, оцениваемая в интегративно-анализаторных образованиях, приводит к формированию патологического состояния из-за нарушения нормальных равновесных отношений между этими образованиями и неспецифическими. В "порочный круг", возникший из-за нарушения равновесия, оказывается вовлеченным и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковый комплекс, вследствие чего психические нарушения сопровождаются соматовегетативной патологией и органическими поражениями мозга.

Литература

1. Айрапетянц М.Г., Вейн А.М. Неврозы в эксперименте и клинике. — М.: Наука, 1982. — 272 с.
2. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. — М.: Медицина, 1975. — 444 с.
3. Иваницкий А.М. Физиологические основы психики. Природа. — 1999. — №8. — С. 156—163.
4. Бехтерева Н.П. Здоровый и больной мозг человека. — Л., Наука, 1980. — 208 с.
5. Карвасарский Б.Д. Неврозы. — Л.: Медицина, 1990. — 573 с.
6. Кратин Ю.Г., Буч Ю.И., Соловьев А.Н. Устройство для автоматической классификации степени активации мозга. Физиол. журн. СССР. — 1983. — Т. 69. — С. 265—268.
7. Крыжановский Г.Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы. Генераторные механизмы нейропатологических синдромов. — М.: Медицина, 1980. — 359 с.
8. Каплан А.Я., Фингелькурц Ал.А., Фингелькурц Ан.А., Гринь Е.Ю., Ермолаев Р.А. Адаптивная классификация динамических спектральных паттернов ЭЭГ человека. Журн. ВНД. — 1999. — Т.49, вып. 3. — С. 416—426.
9. Лавров В.В. Мозг и психика: естественное и сверхъестественное. — СПб. 1996. — 156 с.
10. Слезин В.Б., Лавров В.В. Истерия и неврастения: различные дисфункции центральных регуляторных иэмоциональных механизмов. Обозрение психиатрии и мед. психологии им. В.М. Бехтерева. — 1992. — №3. — С. 35—43.
11. Bertholon J.F. L'asterie une hypothese neurophysiologique. Concours med. — 1989. — Vol. 11. — P. 3150—3152.
12. De Negry M. Psychiatrie biologique en periode de crossance: son avenir et ses limites. Neuropsychiat. enfance et adolescence. — 1988. — Vol. 36. — P. 431—440.
13. Jakubik A. Histeria. Metodologia. Teoria. Psychopatologia. Warszawa: Panst Zakl Wudaw Lekarsk, 1979. — 390 p.
14. Orlebeke J. Personality dimensions and arousal. Psychophysiology. — 1988. — Vol. 25. — P. 718—719.

Alterations in the brain macro- and microsystemic activation indices in neurotic disorders

LAVROVA N.M., SLEZIN V.B., LAVROV V.V.

St-Petersburg State Pediatric Medical Academy
Bekhterev Institute of Psychoneurology
Institute of Physiology RAS, St-Petersburg, Russia

Analysis of EEG and negative potentials in neocortex has revealed marked brain activation in neurostenic patients and lower brain activity in patients with somatic disorder, compared with normal healthy controls. Using the model of neurotic disorders in cats and rabbits, we found robust impairment of macro and microsystemic brain functioning, manifest in abnormally poor correlation between brain activation and biological significance of sensory stimuli, and altered patterns of brain impulsation in different brain areas. These findings and the available literature data allowed us to suggest the model for the interplay between psychogenic and biologically relevant (regulatory) factors during neurotic pathogenesis.

***Key words**: neurotic disroders, EEG activation, conditioned negative potentials, multicellular impulsation*

Биологическая патогенетическая терапия депрессии у больных алкоголизмом (лекция)

СЫРОПЯТОВ О., ДЗЕРУЖИНСКАЯ Н., ОСЕДЛО Г., КРАСОВСКАЯ М.

Восточно-Европейская академия психотерапии —
Исследовательский центр консультативной психиатрии и психотерапии, Киев, Украина

Введение

Алкоголизм является одной из важных проблем здравоохранения во всем мире. Вызванные алкоголем психические и органические нарушения — все более и более частая причина снижения качества жизни, заболеваемости и смертности в развитых странах. Психические нарушения при алкоголизме всегда сочетаются с соматической патологией. Поэтому алкоголизм является примером полиморбидности. Наиболее часто повреждаются печень, поджелудочная железа, сердечно-сосудистая система, периферическая и центральная нервная система. Злоупотребление алкоголем также нарушает функции желудочно-кишечного тракта, эндокринной и иммунной системы и может вызвать миопатии, а также остеопороз. Помимо алкогольной зависимости и депрессий часто встречаются различные сочетания психических расстройств. Все эти проблемы вызывают колоссальные расходы на здравоохранение в большинстве стран.

Алкогольная депрессия — аффективное расстройство, возникающее в течение алкоголизма, острых и реже протрагированных метаалкогольных психозов. В первом случае речь идет о состояниях пониженного настроения, возникающих аутохтонно или реактивно в период абстинентного синдрома и продолжающихся после его исчезновения, во втором — о переходных синдромах, сменяющих делирии и особенно галлюцинозы. Обычно преобладают неглубокие дисфорические депрессии, а также депрессии, сопровождаемые слезливостью, тревогой или ипохондрией. Алкогольная депрессия возникает чаще, выражена сильнее и бывает дольше у женщин и часто бывает причиной самоубийства. Алкогольная депрессия часто распознается ретроспективно, в том числе и в связи с самоубийством, поскольку больные алкоголизмом редко обращаются к врачу по поводу подавленного настроения [1]. Отмечено, что 70% больных алкоголизмом соответствуют критериям одного из психиатрических синдромов и что у 50% больных имеются клинические признаки депрессии или аффективных расстройств [16].

Биологические основы алкоголизма на современном уровне знаний представляются следующим образом. Хроническое потребление алкоголя снижает способность митохондрий окислять ацетальдегиды. Дальнейшее употребление алкоголя ведет к увеличивающемуся дисбалансу между образованием и расщеплением ацетальдегида. Высокая биоусвояемость алкоголя у алкоголиков усиливает системную токсичность. Токсический эффект активного метаболита этанола — ацетальдегида, главным образом, вызван его способностью стимулировать пероксидацию липидов и формировать ковалентные связи с некоторыми белками. Более того, ацетальдегид может включаться в реакцию иммунных комплексов, усиливающих повреждение органов алкоголем. Кроме того, ацетальдегид может повредить структуру клеточной мембраны, вызывая функциональные нарушения ферментной системы мембраны. Механизм токсического действия ацетальдегида, стимулирующего перекисное окисление липидов, тесно связан с метаболизмом адеметионина. Показано, что связывание ацетальдегида с цистеином и/или глутатионом ведет к снижению восстановленного глутатиона, главного детоксифицирующего соединения в клетке. Нарушение механизма восстановления глутатиона вызывает накопление свободных радикалов и, следовательно, ведет к активации перекисного окисления липидов. Показано, что назначение адеметионина может уменьшить истощение активного глутатиона, в то же время снижая токсичность алкоголя [4, 14].

"Алкогольная депрессия" как клиническая проблема

Депрессии, возникающие у больных алкоголизмом, описаны и известны клиницистам, однако механизм этих состояний недостаточно ясен [2]. Предполагается, что депрессия при алкоголизме может быть как первичной, маскирующейся алкоголизмом, так и вторичной. При этом формируется порочный круг, поскольку пациенты прибегают к алкоголю для облегчения своего состояния. Кроме того, депрессия нередко является причиной рецидива. Следовательно, сочетание алкоголизма с депрессией имеет ряд негативных последствий:

1) возрастает риск рецидивов злоупотребления алкоголем и другими психоактивными веществами;

2) возрастает частота и длительность госпитализаций;

3) снижается терапевтическая эффективность психотропных средств;

4) усугубляются нарушения социальной и семейной адаптации [6].

Кроме собственной "алкогольной депрессии", некоторые случаи депрессии у больных алкоголизмом следует рассматривать как "симптоматические", обусловленные высокой частотой поражения внутренних органов у больных алкоголизмом. И, наконец, депрессия у лиц, злоупотребляющих алкоголем, может быть эндогенной или невротической.

А.Б. Смулевич [6] приводит таблицу частоты коморбидных депрессий у пациентов, госпитализированных в наркологический стационар:

- субсиндромальная депрессия — 71%
- большой депрессивный эпизод (на протяжении жизни) — 53%
- большой депрессивный эпизод (на момент оценки) — 67%.

Среди выделенных различными авторами вариантов алкогольной депрессии отсутствовали данные о распространенности "органической" и "симптоматической" депрессии, которые следует рассматривать отдельно.

Среди диагностических критериев депрессивного эпизода по МКБ-10 выделяют основные и дополнительные симптомы. Основные симптомы включают:

- снижение настроения, очевидное по сравнению с присущей пациенту нормой, преобладающее почти ежедневно и большую часть дня и продолжающееся не менее 2 недель вне зависимости от ситуации;
- отчетливое снижение интересов или удовольствия от деятельности, обычно связанной с положительными эмоциями;
- снижение энергии и повышенная утомляемость.

Дополнительные симптомы:

- снижение способности к сосредоточению и вниманию;
- снижение самооценки и чувство неуверенности в себе;
- идеи виновности и уничижения;
- мрачное и пессимистическое видение будущего;
- идеи или действия, касающиеся самоповреждения или самоубийства;
- нарушенный сон;
- нарушенный аппетит.

Для эндогенных депрессий дифференциально-диагностическими признаками являются наследственная отягощенность аффективными расстройствами и суточные колебания настроения с вечерним улучшением состояния. Для реактивных/психогенных депрессий более характерны зависимость настроения от динамики психотравмирующих переживаний — триада Ясперса:

1) реактивное состояние вызывается психической травмой;

2) психогенно травмирующая ситуация отражается в клинической картине заболевания, в содержании симптомов;

3) реактивное состояние прекращается с исчезновением вызвавшей его причины.

Для органических депрессий в зависимости от тяжести хронического органического мозгового синдрома характерны астенические, дисфорические или мориоподобные включения в структуру депрессивного расстройства. По МКБ-10 органические и симптоматические депрессии определяются шифром F06.32 "Органическое депрессивное расстройство" "Алкогольная депрессия" в МКБ-10 может определяться шифром F11.1 "Употребление алкоголя с вредными последствиями". Однако такой диагноз не определяет последующего адекватного лечения.

По нашему мнению выбор средств и способов терапии при "алкогольной депрессии" должен быть дифференцирован в зависимости от этиологии, патогенеза, структуры и коморбидности депрессии. Симптоматические депрессии, связанные с поражением внутренних органов, определяют и выбор психофармакологического лечения.

Выделяются следующие основные алкогольные поражения внутренних органов.

- Со стороны сердечно-сосудистой системы
- Алкогольная кардиомиопатия 2-х типов:

а) тиаминозависимого;

б) тиаминнезависимого алкогольного полиневрита

- Артериальная гипертензия
- Аритмии — внезапная смерть
- "Праздничное сердце" — интермиттирующие нарушения сердечного ритма
- Повреждение коронарных артерий
- Угнетение миокарда
- Ишемические и геморрагические инсульты
- Изменения в регионарном кровообращении

Со стороны желудочно-кишечного тракта

- Алкогольное повреждение печени: жировое перерождение, алкогольный гепатит, алкогольный цирроз
- Панкреатит
- Гастрит
- Нарушение всасывания в желудочно-кишечном тракте (общего и вит. B12)
- Диарея
- Эндокринные нарушения
- Гипогонадизм
- Феминизация.

Нарушения сердечно-сосудистой деятельности при алкоголизме наиболее опасны при алкогольном абстинентном синдроме. Группа экспертов ВОЗ считает правомерным использование термина "алкогольное поражение сердца" (АПС). А.А. Полыковский [5] отмечает отличие АПС у больных с постоянной и периодическими формами употребления алкоголя. При периодической форме употребления алкоголя, как мы полагаем больше связанной с аффективными колебаниями, больные статистически достоверно чаще предъявляли жалобы, причем у них чаще отмечались и боли в области сердца, и сердечный дискомфорт, и ощущение перебоев в работе сердца. При проведении электрокардиографического обследования отмечена тенденция к большему числу изменений у больных с постоянной формой употребления алкоголя и к меньшей положительной динамике ЭКГ по мере выхода из абстинентного состояния. У больных этой группы чаще отмечались нарушения проводимости, тогда как в группе больных с периодической формой чаще отмечались нарушения возбудимости.

Поражение печени алкоголем включает: жировое перерождение печени, алкогольный гепатит, алкогольный цирроз. Серьезное алкогольное повреждение печени является причиной других клинических проблем, возникающих вторично вслед за гепатитом и циррозом. Они включают: асцит, портальную гипертензию, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, спонтанный бактериальный перитонит, функциональную почечную недостаточность, печеночную энцефалопатию, гепатоцеллюлярную карциному, гиперспленизм, анемию, тромбоцитопению и множественные коагулопатии. Пациенты, имевшие какие-либо серьезные осложнения, после прекращения употребления алкоголя в течение 5 лет выживали лишь в 60% [4].

Симптоматические депрессии, в отличие от депрессий другой этиологии, формируются в тесной зависимости от соматической патологии. Проявления аффективных расстройств манифестируют при нарастании тяжести и редуцируются по мере обратного развития симптомов соматического заболевания. Клиническая картина соматогений чаще приобретает форму астенической депрессии с гиперестезией, явлениями раздражительной слабости, повышенной истощаемости, слабодушием, слезливостью. Среди психопатологических расстройств, свойственных соматогенным депрессиям, могут наблюдаться ангедония и психомоторная заторможенность, слабость концентрации внимания с рассеянностью, забывчивостью, неспособностью сосредоточиться, а также выраженные вегетососудистые проявления, жалобы на шум и звон в ушах, головные боли и головокружение. В ряде случаев преобладает тревожность со вспышками раздражительности, иногда до-

стигающей уровня дисфории. При утяжелении соматического состояния в клинической картине депрессии нарастают адинамия, вялость, безучастность к окружающим [7].

Соотношение нозологической принадлежности депрессии с диагнозом соматического заболевания изучены А.Б. Смулевичем с соавт. [6,7]. Вот некоторые из его данных:

- Психогенная нозогения соотносится с инфарктом миокарда у 39% больных;
- Дистимия с хронической недостаточностью кровообращения у 17% больных;
- Циклотимия с хроническим колитом у 43% больных, а с хроническим гастритом у 12% пациентов;
- Сосудистая депрессия с остаточными явлениями после нарушения мозгового кровообращения у 8% больных.

Таким образом, "алкогольная депрессия" представляет собой группу разнородных депрессивных состояний с высокой частотой коморбидности и полиморбидности. Среди соматических последствий алкоголизма наиболее часто встречаются поражения нервной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем. Поэтому лечение "алкогольной депрессии" должно проводится дифференцированно с учетом нозологической принадлежности и полиморбидности.

Лечение "алкогольной депрессии"

Интенсивное лечение "алкогольной депрессии" часто затруднено из-за нарушений функции печени у потаторов [3]. Затруднения, связанные с приемом антидепрессантов связаны как с самим алкоголем (этанолом), так и с полиорганными нарушениями. При применении трициклических антидепрессантов (ТЦА) соотношение седативной и стимулирующей активности различных ТЦА определяется синергическим или антагонистическим эффектом этанола. ТЦА могут вызвать гипотензию у пациентов, страдающих алкоголизмом и применение ТЦА требует тщательного контроля за состоянием пациента. Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) также не показаны больным алкоголизмом, поскольку тирамин, обнаруженный в некоторых видах пива и вина, может действовать как прессорный амин, который высвобождает норадреналин из тканей, что приводит к гипертоническому кризу при назначении ингибиторов МАО. Антидепрессанты нового поколения, хотя и обладают меньшими побочными действиями по сравнению с классическими ТЦА и ИМАО, однако их влияние на измененные болезнью внутренние органы больных алкоголизмом недостаточно изучены [4].

В работе Н.Н. Иванца [8] проведено сравнительное изучение флувоксамина, коаксила (тианептина), гептрала, леривона и амитриптилина в терапии патологического влечения к алкоголю. Показано преимущество леривона (миансерина) по сравнению с перечисленными антидепрессантами. При изучении биологических основ алкоголизма И.П. Анохиной [9] выявлено, что депрессивные симптомы, как и патологическое влечение к алкоголю, у больных алкоголизмом имеют связь с нарушением деятельности дофаминовой нейромедиации, поэтому применение серотонинергических антидепресссантов у больных с алкогольной депрессией не представляется обоснованным.

Высокая частота коморбидности депрессии с другими психопатологическими расстройствами при алкоголизме создает проблему выбора наиболее подходящих психофармакологических средств. Эти средства должны обладать воздействием на дофаминовую систему головного мозга, купировать депрессивную и сопутствующую психопатологическую симптоматику, не вызывать негативных последствий со стороны сердечно-сосудистой системы и печени. При назначении лекарственных средств при алкоголизме следует также учитывать краткосрочный и длительный эффекты, а также стоимость препаратов.

Среди психотропных препаратов позитивным соматотропным спектром обладает сульпирид (Эглонил, Бетамакс). Сульпирид — атипичный нейролептик, относящийся к группе бензамидов, которые избирательно действуют на D2 — дофаминовые рецепторы и имеет слабое сродство к серотонинергическим, холинергическим, гистаминергическим и ГАМК-ергическим рецепторам. Действие сульпирида дозозависимо. В небольших дозах сульпирид тормозит обратный захват дофамина пресинаптическими рецепторами, что улучшает проведение дофаминергических импульсов в нервной системе. Препарат селективно влияет на вегетативные и эмоциональные центры в гипоталамусе, нормализуя активность находящихся там вегетативных образований, действуя как антистрессовый и анаболический препарат. Сульпирид улучшает кровоснабжение и моторику кишечника. В высоких дозах сульпирид блокирует дофаминергическую передачу импульсов в синапсах, что сопровождается снижением продуктивной симптоматики при психозах и уменьшением агрессивности и дисфории [10, 11, 12]. Минимальные побочные эффекты сульпирида позволяют рекомендовать его при длительной терапии, а его применение приводит к улучшению интегративного показателя по шкалам физического благополучия, работоспособности, межличностного взаимодействия и общего восприятия качества жизни [11]. Симптомами-мишенями при назначении сульпирида являются депрессивные расстройства, сочетающиеся с вегетативными, тревожными и желудочно-кишечными нарушениями.

При сочетании алкогольной депрессии с выраженными нарушениями функции печени показан адеметионин (Гептрал). Адеметионин играет основную роль в промежуточном звене метаболизма, участвуя в ряде промежуточных реакций и действуя как предшественник таких важных субстратов, синтезируемых в клетках, как цистеин, таурин, глутатион и коэнзим А. Адеметионин — универсальный субстрат, уступающий только АТФ в разнообразии реакций, участвующих в 3-х важных метаболических цепочках в человеческом организме: трансметилировании, транссульфирировании и аминопропилировании (синтез полиаминов) или как донор группы, или как индуктор ферментов. Высокая реактоспособность адеметионина в этих реакциях является следствием влияния положительного заряда атома серы, который способствует расщеплению сероуглеродных связей [13].

Адеметионин играет важную роль в печеночном метаболизме. Во всех случаях, когда повреждение печени ведет к дефициту эндогенного адеметионина, назначение экзогенного адеметионина помогает предотвратить накопление токсичных метаболитов в гепатоцитах и способствует поддержанию вязкости клеточных мембран, что необходимо для нормальной деятельности мембраносвязанных ферментов.

Адеметионин оказывает антинейротоксическое действие, поскольку может участвовать в реакции передачи цистеину атома серы от L-гомоцистеина через L-цистеонин к L-цистеину (транссульфурирование). Цистеин является биологическим предшественником и таурина, и глутатиона, двух хорошо изученных физиологических детоксифицирующих веществ [14].

Антидепрессивное влияние адеметионина известно около 30 лет. По механизмам своего действия адеметионин существенно отличается от известных синтетических антидепрессантов. Общая особенность этих антидепрессантов заключается в том, что все они увеличивают содержание

нейротрансмиттеров в синаптической щели, ингибируя их разрушение или обратный захват. В обзоре R.J. Baldessarini [15] показано, что адеметионин проникает через гематоэнцефалический барьер, стимулирующе действует на синтез дофамина и серотонина, восстанавливает измененный уровень нейротрансмиттеров и чувствительность рецепторов, возникающих вследствие нарушений мембранной функции нервных клеток у больных депрессиями. Дефицит фолатов при депрессии также объясняет лечебное действие адеметионина, связанного с метаболизмом фолатов.

При алкогольном абстинентном синдроме назначение адеметионина ускоряет детоксикацию и уменьшает патологические проявления. Следовательно, различные генетические и социальные факторы могут вызвать развитие серьезных депрессивных расстройств первичного или вторичного происхождения и алкоголизм. Депрессия может усилить злоупотребление алкоголем, стимулируя порочный круг. Одновременно токсическое действие алкоголя может вызвать повреждение печени и других органов. Положительный эффект адеметионина у этих больных направлен на оба пораженных органа и обусловлен различными механизмами действия: детоксикационный эффект в печени и антидепрессивный в мозге.

Обобщая сведения об антидепрессивном эффекте адеметионина, можно обозначить спектр его клинического применения. Адеметионин является препаратом первого выбора при дистимии, синергичной нарушениям соматопсихического ряда. Воздействие традиционных синтетических антидепрессантов, направленное изолированно на депрессивный аффект, не приводит к "разрыву" механизма патологической содружественной ассоциации коморбидных расстройств и, соответственно, не является достаточно эффективными. Чтобы обеспечить клинический эффект психофармакотерапии в подобных случаях, лекарственное средство должно обладать совокупностью свойств, оказывающих влияние на депрессивное настроение, с одной стороны, и на соматопсихические нарушения, с другой [17, 18]. Минимальный терапевтический эффект адеметионина отмечен при оценке его воздействия на сон [19]. Отмечен положительный опыт применения адеметионина при постпсихотической алкогольной депрессии и астенических состояниях [20].

Высокая частота коморбидности сердечно-сосудистой патологии и алкоголизма вызывает интерес к препаратам, используемым для метаболической терапии при сердечно-сосудистых заболеваниях. Для поддержания сократительной функции миокарда необходимы питательные вещества для непрерывной выработки макроэргических фосфатных соединений. Под воздействием токсических метаболитов и стресса происходит ишемия миокарда. По мере развития ишемии миокарда за несколько минут повышается содержание в плазме норэпинефрина, при этом активируется липолиз жировой ткани, что ведет к повышению концентрации свободных жирных кислот в крови. Нарушение функции поджелудочной железы приводит к снижению продукции инсулина бета-клетками и нарушению транспорта глюкозы в клетки миокарда и головного мозга. Это свидетельствует о перспективности использования фармакологических средств, ингибирующих липолиз и высвобождение свободных жирных кислот, их транспорт и/или окисление, а также активирующие окисление глюкозы и ее транспорт в клетки миокарда [21]. Биосинтез переносчика жирных кислот через митохондриальные мембраны — карнитина — ингибирует милдронат. Препарат является азо-аналогом гамма-бутиробетаина и обратимо конкурирует за рецепторы гамма-бутиробетаина — последнего фермента в цепи биосинтеза карнитина. В результате снижается скорость транспорта жирных кислот в митохондрии и увеличивается их количество в цитоплазме, что является сигналом для клетки о невозможности окисления жирных кислот, и она активирует окисление глюкозы. Одновременно предупреждается накопление активизированных форм недоокисленных жирных кислот. Улучшается транспорт АТФ из митохондрий.

Милдронат активирует два наиболее важных фермента в цикле аэробного окисления глюкозы: гексокиназу, вовлекающую в процесс окисления наряду с глюкозой другие гексозы; пируватдегидрогеназу, вовлекающую пируват в цикл Кребса и, таким образом, предотвращающую ацидоз за счет уменьшения образования лактата. Причем, нарастает не только активность данных ферментов, но и активируется их биосинтез в кардиомиоцитах.

Конкурируя за рецепторы гамма-бутиробетаингидроксилазы, милдронат на 40% снижает концентрацию карнитина, а уровень гамма-бутиробетаина (ГББ) при этом возрастает в десятки раз. В результате из-за сходности геометрии ГББ и ацетилхолина, происходит активация ацетилхолиновых рецепторов, что в итоге индуцирует синтез NO-радикалов. В результате этих изменений повышается энергетическая эффективность ткани сердечной мышцы и других тканей, находящихся в условиях ишемии, что позволяет им оказывать противодействие эффектам, связанным с ограничением поступления кислорода в клетки [22].

Увеличение уровня NO — радикалов нормализует тонус сосудов, если имел место их адренергический спазм, снижается периферическое сопротивление, уменьшается агрегация тромбоцитов, улучшается эластичность эритроцитов, в результате чего улучшается микроциркуляция.

Результаты исследования показывают, что милдронат в дозе 1,0 г в период ранней реабилитации после острых заболеваний ЦНС: способствует регрессу симптоматики неврологического дефицита; способствует восстановлению функциональной независимости; улучшает мозговое кровообращение путем перераспределения потока крови в пользу ишемической зоны; улучшает качество жизни [23].

Психотропное действие милдроната изучалось в немногих исследованиях. Милдронат эффективно применялся при повышенных умственных и физических нагрузках, в том числе у спортсменов. В работе Н.А. Дзеружинской [24] показано, что применение милдроната показано при гипостеническом варианте астенического синдрома у пожилых больных. У больных алкоголизмом милдронат устраняет функциональные нарушения нервной системы при алкоголизме [25]. Опыт применения милдроната при астенических и субдепрессивных состояниях, в том числе и у больных алкоголизмом делает обоснованным применение этого препарата в качестве метаболической терапии у больных с алкогольной депрессией.

Таким образом, биологическая патогенетическая терапия алкогольной депрессии должна проводится с учетом полиморбидности алкоголизма. Применение синтетических антидепрессантов и анксиолитических средств дает лишь симптоматический эффект. Для модуляторов метаболизма, которые в XXI в. найдут все более широкое применение [21], характерны "быстрые" и "медленные" компоненты действия препаратов [26]. Для долгосрочного прогноза здоровья и жизни больных алкоголизмом патогенетически обоснованным является применение препаратов с метаболическим эффектом и минимальными побочными действиями. Среди современных препаратов для лечения алкогольной депрессии

следует рекомендовать такие лекарственные средства, как сульпирид, адеметионин и милдронат. Обоснованным является также применение поливитаминных компонентных препаратов (например, Магне-В6) и эссенциальных фосфолипидов [27]. Применение этих препаратов экономически обосновано из-за множества патогенетических мишеней, поскольку полиморбидность алкоголизма ложится тяжелым бременем на экономику здравоохранения.

Литература

1. Алкоголизм: (Руководство для врачей)/ Под ред. Г.В. Морозова, В.Е. Рожнова, Э.А. Бабаяна. — М.: Медицина, 1983. — 432 с.

2. F. Kawakami, K. Fujimura, K. Fukui, T. Iwashige, T. Nakajima Влияние гидрохлорида миансерина на депрессию, вызванную хроническим алкоголизмом // Антидепрессанты в терапии патологического влечения к психотропным веществам. Под ред. Н.Н. Иванца. — М.: МЗ РФ, 2000. — С. 74—80.

3. Блюгер А.Ф., Новицкий И.Н. Жировой гепатоз у больных хроническим алкоголизмом // Современные аспекты теории и практики гастроэнтерологии. — Рига, 1988. — С.167—173.

4. Фридман Л.С., Флеминг Н.Ф., Робертс Д.Г., Хайман С.Е. Наркология. — М.: Binom Publishers — СПб.: Невский диалект, 2000. — С. 115—142.

5. Полыковский А.А. Нарушения сердечно-сосудистой деятельности при различных клинических вариантах алкоголизма (клиника, диагностика, лечение, профилактика) // Лекции по наркологии. Издание второе, переработанное и расширенное. Под ред. проф. Иванца Н.Н. — М.: Нолидж, 2000. — С.176—188.

6. Смулевич А.Б. Депрессии в общемедицинской практике. — М.: Изд. "Берег", 2000. — 160 с.

7. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине. — М.: МИА, 2001. — 256 с.

8. Иванец Н.Н. Место антидепрессантов в терапии патологического влечения к алкоголю // Антидепрессанты в терапии патологического влечения к психотропным веществам. Под ред. проф. Н.Н. Иванца. — М.: МЗ РФ, 2000. — С.8—16.

9. Анохина И.П. Биологические основы лечения алкоголизма антидепрессантами //Антидепрессанты в терапии патологического влечения к психотропным веществам. Под ред. проф. Н.Н. Иванца. — М.: МЗ РФ, 2000. — С.17—21.

10. Логина И., Бернхарде С. Возможности применения Бетамакса в клинической практике. Проблемная статья. Гриндекс — Ваш надежный партнер. — 2001/2 — С.8.

11. Марута Н.А. Современные депрессивные расстройства (клинико-психопатологические особенности, диагностика, терапия) // Український вісник психоневрології. — 2001. — Т.9, вип. 4 (29). — С. 79—82.

12. Сыропятов О.Г., Дегтярева И.И., Дзеружинская Н.А., Козачок Н.Н., Козел Н.П. Диагностика и лечение больных с психическими расстройствами в практике врача-интерниста. Роль эглонила // Український медичний часопис. — 2002. — Вип.5 (31). — С.50—58.

13. Введение // Гептрал. Материалы научного симпозиума. — Knoll, 1995. — С. 4—6.

14. Фармакодинамика Гептрала в печени и в центральной нервной системе (ЦНС) // Гептрал. Материалы научного симпозиума. — Knoll, 1995. — С. 7—28.

15. Baldessarini R.J. Neuropharmacology of S-adenosyl-methionine// American Journal of Medicine. — 1987. — V.83 (Suppl. 5A) — P. 95—103.

16. Weissmann M.M., Meyers J.K., Harding P.S. Prevalence and psychiatric heterogenity of alcoholism in United States urban community // J. Stud. Alcohol. — 1980 — Vol. 41. — P. 672—681.

17. Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Иванов С.В. Место Гептрала в терапии депрессивных состояний // Гептрал. Материалы научного симпозиума. — Knoll, 1995. — С. 41—46.

18. Александровский Ю.А., Аведисова А.С. Особенности психотропного действия Гептрала и перспективы его применения в психиатрической практике // Гептрал. Материалы научного симпозиума. — Knoll, 1995. — С. 47—49.

19. Иванец Н.Н., Анохина И.П., Небаракова Т.П. Гептрал в лечении депрессивных расстройств и алкогольного абстинентного синдрома // Гептрал. Материалы научного симпозиума. — Knoll, 1995. — С. 50—55.

20. Кекелидзе З.И. Опыт применения Гептрала при лечении алкогольных психозов // Гептрал. Материалы научного симпозиума. — Knoll, 1995. — С. 56—57.

21. Калвиньш И. Метаболизм миокарда и ишемия. Материалы I международной медицинской научно-практической конференции. Метаболическая терапия и применение милдроната в клинической практике. 18—20 апреля 2003 г. — Ялта: Grindex, 2003. — 16 с.

22. Мкртчян В.Р. Клиническая фармакология средств, улучшающих энергетический метаболизм миокарда (учебное пособие) — М.: МЗ России, 2003. — 24 с.

23. Карпов Р.С., Дудко В.А., Шупулин В.Н., Канская Н.В., Кошельская О.А., Степанян Н.А., Федорова Н.А., Балабанова А.В. Клинико-инструментальная оценка эффективности лечения сочетанным атеросклерозом коронарных, мозговых и периферических артерий // Тер. Арх. — 1991. — С. 90—93.

24. Дзеружинская Н.А. Диагностика и дифференцированное лечение астенических расстройств у пожилых пациенток при кардиологической патологии // Здоровье женщины. — 2002. — №4 (12). — С. 101—103.

25. Милдронат. Инструкция по применению. Grindex.

26. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Давыдова И.А., Телешова Е.С. "Быстрые" и "медленные" компоненты психотропного действия препаратов с ноотропными свойствами // Журнал неврологии и психиатрии. — 2000. — №6. — С.33—37.

27. Алкогольная болезнь печени. Материалы международного семинара. — Ассмансхаузен (Германия) 14 сентября 2001. — Aventis Pharma. — 10 с.

Clinical lecture: biological therapy of co-morbid depression in alcoholic patients (lecture)

SYROPIATOV O., DZERUZHINSKAYA N., OSEDLO G., KRASOVSKAYA M.

East-European Psychotherapy Academy , Kiev, Ukraine

Диагностика и лечение маниакальных состояний у больных с аффективными психозами

СЫРОПЯТОВ О.Г., ДЗЕРУЖИНСКАЯ Н.А.

Восточно-Европейская академия психотерапии —
Исследовательский центр консультативной психиатрии и психотерапии, Киев, Украина

При лечении маниакального состояния следует учитывать клиническую психопатологическую структуру расстройства, сопутствующую психическую и соматическую патологию, тип течения и стадию заболевания. Терапевтическая стратегия маниакальных расстройств строится в соответствии с концепцией этапного лечения: 1) лечение острого маниакального эпизода; 2) лечение на стадии стабилизации состояния; 3) поддерживающее и противорецидивное лечение. Препаратами первого выбора при лечении маниакальных состояний являются стабилизаторы настроения, среди которых наиболее универсальными свойствами обладают вальпроаты.

Ключевые слова: *мания, диагностика, принципы лечения, стабилизаторы настроения, вальпроаты*

Введение

Понятие "маниакально-депрессивный психоз" впервые предложил Э. Крепелин (1896). Он объединил этим понятием психозы с типичной и атипичной картиной мании и меланхолии. Следует сказать, что еще до Э. Крепелина существовали описания психозов с циркулярным течением. Так, А. Фалре (1853-1884) говорил о "циркулярном психозе", Боярже (1853) называл это заболевание "психозом двух разновидностей", а русский психиатр Ф.Е. Рыбаков трактовал эти расстройства как "циклофрению".

Описывая понятие "маниакально-депрессивный психоз", Э. Крепелин тем самым подчеркивал наличие циркулярности в течение заболевания, но при этом допускалось, что эти психозы могут быть как биполярными, так и монополярными. Для Э. Крепелина особое значение приобрела смена маниакального и депрессивного приступов или, что еще более значительно, сосуществование в рамках одного приступа обоих аффективных расстройств в виде "смешанного" аффективного приступа.

Таким образом, для диагностики маниакально-депрессивного психоза стало насущным изучение семиологии аффективной патологии. Следует отметить, что большая доля исследований посвящена изучению депрессивных расстройств, тогда как изучению маниакальных состояний посвящено значительно меньше работ. Это связано с большей частотой именно депрессивных расстройств, тогда как больные с манией, а особенно с гипоманией, реже обращаются за психиатрической помощью.

В классической психиатрии принято выделять маниакальную триаду, характеризующуюся повышенным настроением, ускорением ассоциативных процессов и чрезмерным стремлением к деятельности. Однако отдельные компоненты маниакальной триады могут быть выражены неравномерно, что предопределяет выделение простых и сложных маниакальных синдромов [1].

Если в картине мании преобладает веселость, а ускорение мышления и стремление к деятельности выражены нерезко, то в таких случаях говорят о непродуктивной или веселой мании. Если ускорение ассоциативного процесса у больных достигает степени бессвязности, а стремление к деятельности беспорядочно и хаотично, то говорят о спутанной мании. Преобладание в картине мании раздражительности, гневливости, придирчивости свидетельствует о гневливой мании.

Сложные маниакальные синдромы сопровождаются развитием расстройств более глубоких регистров поражения психической деятельности, выходящих за рамки облигатных симптомов мании. Выделяют следующие сложные маниакальные синдромы: бредовые маниакальные состояния, маниакальные состояния с дурашливостью, маниакальные состояния с развитием острого чувственного бреда, маниакальные состояния с развитием онейроидно-кататонических расстройств.

В соответствии с современной номенклатурой психических и поведенческих расстройств маниакальные состояния наблюдаются в структуре не только аффективных и шизоаффективных заболеваний, но и при других патологических состояниях.

А.С. Тиганов и др. [3] сопоставили диагностические критерии МКБ-10 и традиционной отечественной классификации следующим образом.

1. Монополярному депрессивному типу аффективного психоза соответствует в МКБ-10 "Рекуррентное депрессивное расстройство" F33+F33.9.

2. Монополярному маниакальному типу аффективного психоза соответствует рубрика МКБ-10 "Другие биполярные аффективные эпизоды (рекуррентные маниакальные эпизоды)" F31.9+F39.

3. Биполярному типу аффективного психоза с преобладанием депрессивных расстройств в МКБ-10 соответствует "Биполярное аффективное расстройство, другие биполярные аффективные расстройства (биполярное расстройство, тип II), депрессивный эпизод" F31+F31.8+F32.3.

4. Биполярному типу аффективного психоза с преобладанием маниакальных расстройств в МКБ-10 соответствует "Биполярное аффективное расстройство, маниакальный эпизод" F31+F30.

5. Отчетливо биполярному типу аффективного психоза в МКБ-10 соответствуют рубрики "Биполярное аффективное расстройство, маниакальный и депрессивный эпизоды" F31+F30+F32.

В американской психиатрической классификации DSM-IV [2] выделяются следующие виды биполярных аффективных расстройств:

1. Биполярное расстройство I типа. Симптомы соответствуют критериям маниакального либо смешанного эпизода и обычно настолько выражены, что требуется госпитализация. Может наблюдаться большой депрессивный или гипоманиакальный эпизод.

2. Биполярное расстройство II типа. У пациента наблюдается не менее одного большого депрессивного эпизода и не менее одного гипоманиакального, но не маниакального эпизода.

3. Биполярное расстройство с быстрым чередованием эпизодов. Чередующиеся маниакальные и депрессивные эпизоды с промежутком 48—72 ч. Биполярное расстройство со смешанными или быстро сменяющими друг друга эпизодами носит более тяжелый хронический характер, чем биполярное расстройство без чередования эпизодов.

4. Мания у подростков. Признаки маниакального синдрома, проявляющиеся в виде злоупотребления психоактивными веществами, алкоголизма, антисоциального поведения.

5. Циклотимическое расстройство. Менее тяжелое, чем биполярное расстройство, с чередующимися периодами гипомании и умеренно выраженной депрессии. Хроническое состояние без психотических явлений. Симптомы должны наблюдаться на протяжении не менее 2-х лет.

В классификации МКБ-10 "Циклотимия" F34.0 находится вне рамок биполярного аффективного расстройства и относится к группе "Хронических (аффективных) расстройств настроения" F34.

Кроме I и II типов биполярного аффективного расстройства выделяется III тип расстройства, при котором гипомания ассоциируется с приемом антидепрессантов и также депрессии на фоне гипертимического темперамента или наличием биполярного аффективного расстройства в семейном анамнезе.

Таким образом, при диагностике маниакального состояния следует учитывать структуру психопатологических проявлений маниакального синдрома (простой или сложный синдром), тяжесть клинических проявлений (гипомания или мания), особенности течения аффективных расстройств. Точная диагностика маниакального состояния предопределяет последующую терапевтическую стратегию.

Основные препараты для лечения маниакальных состояний

В течении трех десятилетий основным препаратом для лечения рекуррентных аффективных расстройств был литий (соли лития: карбонат, глюконат, сульфат, хлорид, цитрат, оксибутират, пролонгированные препараты). Основной механизм действия солей лития заключается в увеличении обратного захвата свободного норадреналина пресинаптическими адренергическими окончаниями в ЦНС и антисеротониновым влиянием. Действуя как антагонист натрия и вытесняя его из клеток, литий вмешивается в процесс переноса моновалентных катионов через клеточную мембрану. Эффективность лития была установлена в пределах терапевтического диапазона уровня концентрации препарата в крови. Однако у значительной части больных при лечении литием наблюдалась недостаточная терапевтическая эффективность при выраженной непереносимости препарата — 75% больных, принимающих это средство, испытывали побочные явления со стороны почек, желудочно-кишечного тракта, тиреоидной или нервной системы. Выявилось, что литий обладает слишком узким терапевтическим индексом и многочисленными побочными свойствами, которые ограничивают возможности его широкого применения, особенно при длительной поддерживающей терапии [4].

В сравнении с антипсихотическими препаратами, которые применялись до введения препаратов лития в клиническую практику, литий признан более эффективным средством. Вместе с тем, в некоторых случаях антипсихотические препараты являются единственно приемлемыми из-за несоблюдения больным режима приема лекарств. Интересно отметить, что низкие дозы галоперидола при лечении больных шизоаффективными расстройствами так же эффективны, как и высокие дозы этого препарата [5].

В последние годы появились данные об особенностях антиманиакального действия новых антипсихотических средств — клозапина, рисперидона, оланзапина, кветиапина.

Среди препаратов с перспективным применением при фазнопротекающих аффективных и шизоаффективных психозах следует отметить антиконвульсанты. Первым антиконвульсантом, который стал применяться в этих случаях, является карбомазепин, и более новые препараты — производные вальпроевой кислоты.

Объяснение механизма действия антиконвульсантов противоречивы. Предполагается, что нормотимическим эффектом обладают препараты, способные оказывать воздействие на нескольких уровнях психической регуляции [6].

Наличие нормотимического эффекта у антиконвульсантов позволило распространить модель амигдалярного киндлинга на патогенез аффективных нарушений. Согласно данной модели, существование при аффективных психозах длительных, периодических, подпороговых раздражений приводит к истощению потенциала ГАМК-ергической системы. Нормотимический механизм действия связывается как с блокадой неспецифических раздражений мозговых структур, так и с ингибированием синаптических путей ГАМК — ингибирование трансаминаз в гиппокампе, базальных ганглиях и коре головного мозга.

Помимо этого механизма, нормотимики оказывают угнетающее воздействие на синаптическую передачу, влияя на киндлинг-процесс на другом уровне, например, на холинергическую и адренергическую системы.

По данным С.Н. Мосолова с соавт. [7], при фазнопротекающих психозах карбамазепин назначается в таблетках по 0,2 после еды. Наращивание дозы происходит постепенно по мере адаптации к препарату от 1—2 таблеток в первую неделю с последующим увеличением на 1 таблетку в неделю. Доза распределяется на 3—4 приема в день, большая доза принимается на ночь. Замедленный темп наращивания дозы карбамазепина связан с возникновением в первые дни лечения при резком повышении дозы временных побочных явлений в виде тошноты, сонливости, вялости, мышечной слабости, диплопии, дизартрии, головокружений, атаксических нарушений походки и координации движений. Карбамазепин назначается больным в период ремиссии или на этапе ее формирования после перенесенного приступа аффективной и шизоаффективной структуры. Оптимальную дозу в большинстве случаев удается установить через месяц лечения, обычно она варьирует от 0,6 до 1,0 г в сутки, реже — выше 1,4 г.

В процессе дальнейшего приема карбамазепина при недостаточной эффективности можно корректировать дозу. Показанием для коррекции дозировок служит появление у больных в ремиссии аффективных колебаний субклинического уровня, в виде гипоманий или субдепрессий.

Первые сообщения об положительном действии вальпроатов (ВПА) при лечении аффективных расстройств появились в 60-х годах. Первоначально ВПА применялись в сочетании с антипсихотическими препаратами для лечения острых маниакальных состояний. Отмечалось, что сочетанное применение нейролептиков и ВПА позволяло существенно снизить дозировку антипсихотических средств. Первым препаратом, из группы ВПА, зарегистрированным FDA в качестве средства для лечения маниакальной фазы при биполярном аффективном расстройстве был Дивалпроэкс натрия или Депакот® — препарат, состоящий из вальпроата натрия и вальпроевой кислоты. В ходе мультицентрового исследования с использованием двойного слепого метода и рандомизированным назначением терапии в сравнении с литием и плацебо был доказан эффект дивалпроэкса [8,9]. Из группы ВПА в клинической практике хорошо зарекомендовал себя Депакин (в 1 таблетке содержится 300 или 500 мг), который применяется дважды или трижды в день или депакин-хроно. Таблетки Депакин-хроно обеспечивают медленное высвобождение препарата. (1 таблетка Депакина Хроно 300 мг содержит 199,8 мг вальпроата натрия и 87 мг вальпроевой кислоты). Рекомендуется следующая дозировка Депакин Хроно. Начальная дозировка: 600—750 (10—20 мг/кг массы тела в сутки. Средняя суточная доза: 1000—2000 мг (20—30 мг/кг/сутки). Рутинный мониторинг концентрации вальпроата в плазме крови не требуется. Отмечена эффективность ВПА как у больных ранее положительно реагировавшиеся на литий, так и у больных, которые были резистентны к лечению литием, что указывает на более широкий терапевтический спектр ВПА. Механизм действия ВПА окончательно не выяснен. Полагают, что вальпроаты способствуют повышению концентрации в ЦНС гамма-аминомаслянной кислоты, ингибируя фермент ГАМК-трансферазу.

Из других противосудорожных препаратов, применяемых в качестве нормотимиков, имеется опыт в отношении Ламотриджина, который самостоятельно или в сочетании с другими противосудорожными средствами обладает быстрым и продолжительным стабилизирующим настроение действием [10]. При использовании сочетания ламотриджина и вальпроата натрия, дозу первого препарата следует снижать наполовину.

Отдельные сообщения, свидетельствующие об определенном стабилизирующем настроение действии габапентина при терапевтически резистентном биполярном расстройстве с сочетанными фазами.

Бензодиазепины также назначаются при маниях в сочетании с литием. Наиболее часто применяется лоразепам и клоназепам в связи с быстрым воздействием на симптоматику. Главным преимуществом назначение бензодиазепинов является купирование некоторых вторичных признаков обострения, например бессонницы, ажитации, панического состояния и других проявлений тревоги. Относительными противопоказаниями для применения бензодиазепинов являются следующие: злоупотребление алкоголем и другими психоактивными веществами, парадоксальная реакция на бензодиазепины и повышенная чувствительность к ним, закрытоугольная глаукома, беременность. Средние суточные дозы лоразепама для лечения мании составляют 12—13 мг, а обычные дозы клоназепама от 2 до 16 мг/сут [4].

Принципы лечения маниакальных расстройств

Принципы лечения сходны для всех форм маниакальных расстройств. Лечение должно носить комплексный характер и включать в себя медикаментозные и немедикаментозные методы. В зависимости от тяжести мании и особенностей ее течения выбор условий терапии определяется состоянием пациента. Эффективность медикаментозной терапии повышается при присоединении к биологическому лечению психотерапии и социальной работы. Терапия маниакальных расстройств складывается из трех этапов: купирующего, стабилизирующего и профилактического.

Терапия острой фазы маниакального расстройства

Наличие клинических симптомов мании и расстройств поведения свидетельствуют о необходимости психиатрического консультирования. Целью лечения острой фазы маниакального расстройства является достижение ремиссии. Критерии ремиссии при аффективных расстройствах являются:

1) отсутствие симптомов психического расстройства;

2) восстановление социально-психологических функций.

Перед началом терапии маниакального расстройства требуется:

- оценить угрозу пациента для себя или окружающих в целях выбора места лечения (амбулаторно или стационарно);
- выбрать адекватный состоянию пацианта стабилизатор настроения;
- выбрать дополнительные способы лечения в зависимости от симптоматики расстройства (биологическую, социальную и психотерапию);
- оценить риск развития побочных эффектов и наметить программу мониторинга за состоянием пациента (например, контроль за уровнем лития в плазме; уровень пролактина и т.п.).

При выборе лекарственного средства следует ориентироваться на основную и дополнительную психопатологическую симптоматику.

По современным представлениям и рекомендациям международных экспертов на этапе купирующей терапии препаратами выбора при маниакальных (гипоманиакальных) эпизодфх являются стабилизаторы настроения. При психотических проявлениях требуется назначение антипсихотического препарата. В табл. 1 приведены стратегии лечения маниакальных расстройств в зависимости от особенностей симптоматики.

Выбор стабилизатора настроения

Выбор препарата среди стабилизаторов настроения проводится между солями лития (карбонат лития, оксибутират лития), карбамазепином и вальпроатами (конвульсофин, орфирил, депакин). Применение ламотриджина (ламиктала) при маниакальных состояниях еще недостаточно изучено. По мнению международных экспертов выбор стабилизатора настроения при первом маниакальном эпизоде проводится следующим образом (табл. 2). Отмечено, что Депакин Хроно уменьшает тяжесть мании не менее эффективно, чем Литий и обеспечивает хороший ответ на терапию [12].

Состояния смешанной мании рассматриваются как наиболее устойчивые к терапии. Данная форма биполярных расстройств плохо поддается терапии литием. Уста-

Таблица 1

Стратегии лечения маниакальных состояний

Клинические проявления	Первая линия выбора	Вторая линия выбора
Гипомания	Только стабилизатор настроения	Стабилизатор настроения + бензодиазепины
Мания	Только стабилизатор настроения или стабилизатор настроения + бензодиазепины	Стабилизатор настроения + антипсихотик
Смешанная или дисфорическая мания	Только стабилизатор настроения	Стабилизатор настроения + бензодиазепины или стабилизатор настроения + антипсихотик
Психотическая мания	Стабилизатор настроения + антипсихотик	Стабилизатор настроения + антипсихотик + бензодиазепины

Таблица 2

Стратегия выбора стабилизатора настроения в зависимости от особенностей маниакального состояния

Клинические проявления	Первая линия выбора	Вторая линия выбора
Гипомания	Литий или Депакин Хроно	Карбамазепин
Мания	Литий или Депакин Хроно	Карбамазепин
Смешанная или дисфорическая мания	Депакин Хроно или литий	Карбамазепин
Психотическая мания	Депакин Хроно или литий	Карбамазепин

новлено, что препараты лития эффективны лишь у 30—40% больных со смешанными состояниями. Депакин Хроно у пациентов со смешанной манией оказался значительно эффективнее лития.

Другой важной проблемой для лечения являются аффективные состояния с частой сменой фаз — четыре и более эпизодов биполярного расстройства в год. У 72—82% больных с этими состояниями препараты лития оказываются мало эффективными. В исследованиях, проведенном среди больных с биполярным расстройством с частой сменой фаз, Депакин Хроно полностью купировал симптомы заболевания у 80% пациентов со смешанной манией. При классической мании с частой сменой фаз применение Депакин Хроно привело к полному избавлению от симптомов у 74% больных.

При назначении стабилизаторов настроения учитываются противопоказания к их применению, представленные в табл. 3.

Таблица 3

Противопоказания к назначению стабилизаторов настроения

Препарат	Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
Литий	1. Заболевания почек со снижением их функций (пиелонефрит, гломерулонефрит и др.)	1. Зоб (эутиреоидный и гипотиреоидный), микседема 2. Бессолевая диета 3. Помутнение хрусталика (старческая катаракта) 4. Остеопороз 5. Заболевания с высокой температурой и обильным потоотделением 6. Первые 3 месяца беременности и период лактации (50% вещества проникает в молоко)
Карбамазепин	1. Атрио-вентрикулярная блокада и другие нарушения ритма сердца 2. Повышенная чувствительность к карбамазепину или к трициклическим антидепрессантам 3. Назначение ИМАО 4. Тяжелые заболевания почек с нарушением функции	1. Повышение внутриглазного давления (глаукома) 2. Сердечно-сосудистая недостаточность 3. Почечная и печеночная недостаточность 4. Пожилой возраст 5. Заболевания крови с угнетением кроветворения 6. Аденома предстательной железы 7. Первые 3 месяца беременности и период лактации (30—60% вещества в крови проникает в молоко)
Вальпроаты	1. Повышенная чувствительность к препарату 2. Тяжелые заболевания печени со снижением функции (острые и хронические гепатиты и др.) 3. Геморрагический диатез	1. Сердечно-сосудистая недостаточность 2. Почечная и печеночная недостаточность 3. Заболевания крови, сопровождающиеся тромбоцитопенией 4. Первые 3 месяца беременности и период лактации (1-10% вещества проникает в молоко)
Ламотриджин	1. Повышенная чувствительность к препарату	1. Беременность 2. Лактация (информация недостаточная)

Таблица 4

Выбор антипсихотического средства в зависимости от типа мании

Тип мании	Первая линия выбора	Вторая линия выбора
Гипомания	Не рекомендуется	Оланзапин или рисперидон при необходимости назначения антипсихотика.
Мания, дисфорическая мания и смешанная мания.	Оланзапин. Рисперидон	Высоко- или среднепотенцированные конвенциональные антипсихотики. Кветиапин
Психотическая мания	Оланзапин. Высокопотенцированные конвенциональные антипсихотики. Рисперидон	Среднепотнецированные конвенциональные антипсихотики. Кветиапин.

Таблица 5

Выбор антипсихотических препаратов (АПП) в случаях отягощенного анамнеза

Признаки	Рекомендованные АПП	АПП, применение которых ограничено
Лейкопения, агранулоцитоз	Рисперидон	Противопоказаны клозапин и карбамазепин
Пролактинзависимые опухоли	Клозапин, оланзапин, кветиапин, зипразидон	Конвенциональные антипсихотики, рисперидон, сульпирид, амисульприд
Заболевания сердечно-сосудистой системы	Амисульприд, сульпирид, галоперидол, рисперидон	Клозапин, тиоридазин
Удлинение интервала QT на ЭКГ		Галоперидол, тиоридазин, сертиндол, пимозид, зипразидон
Недостаточность коры надпочечников	Амисульприд, клопиксол, флуфеназин, галоперидол, перфеназин, сульпирид	Хлорпромазин, клозапин, хлорпротиксен, тиоридазин
Заболевания печени	Амисульприд, сульпирид, хлорпротиксен, галоперидол, флупентиксол	Фенотиазин
Диабет, нарушения липидного обмена	Галоперидол, рисперидон, сертиндол, зипразидон	Хлорпромазин, клозапин, оланзапин, флупентиксол
Глаукома, миастения, гипертрофия простаты	Галоперидол, рисперидон, зипразидон, флуфеназин	Левомепромазин, хлорпротиксен, клозапин, тиоридазин, клопиксол
Органическое поражение ЦНС	Галоперидол, кветиапин	Фенотиазин, хлорпротиксен, флупентиксол, зуклопентиксол
Кататония	АПП II поколения	

Выбор антипсихотического средства при маниях

Выбор антипсихотического средства зависит от клинических проявлений мании (табл. 4). Большинство экспертов отдает предпочтение оланзапину и рисперидону, как лекарственным средствам первой линии в качестве комбинированного лечения психотической мании, эйфорической мании и смешаных состояний. К эфективным антипсихотическим средствам относят также кветиапин и зипразидон.

При выборе антипсихотика необходимо оценивать, помимо клинических показаний, признаки, указывающие на противопоказания для их назначения. В табл. 5 приведены факторы, влияющие на выбор антипсихотического средства.

Кроме основных средств, применяемых для лечения маниакальных состояний, используются дополнительные средства. В табл. 6 приведены дополнительные виды лекарственной терапии, применяемые при различных маниакальных состояниях.

При отсутствии клинического результата при лечении мании в течение 2 недель рекомендуется перевести пациента на другой стабилизатор настроения. При лечении препаратами лития рекомендуется назначение вальпроатов, а при лечении вальпроатами — препаратов лития. При неэффек-

Таблица 6

Терапевтические цели и способы дополнительной терапии маниакальных состояний

Клинические особенности	Терапевтические цели	Первая линия выбора	Вторая линия выбора
Психотическая мания	Контроль за психотической симптоматикой, восстановление сна, седация	Добавить к стабилизатору настроения высоко- или среднепотенцированный антипсихотик и бензодиазепины для усиления седации	Для дополнительной седации использовать низкопотенцированный антипсихотик (например, хлорпромазин)
Тяжелая мания без психотических симптомов	Восстановление сна и седация	Добавить к стабилизатору настроения бензодиазепины	Добавить к стабилизатору настроения антипсихотик и бензодиазепины
Гипомания	Восстановление сна и седация	Добавить к стабилизатору настроения бензодиазепины	Добавить высоко- или среднепотенцированный антипсихотик

Таблица 7

Альтернативные варианты лечения резистентных маниакальных состояний

Выбор	Характеристика
Дополнительная терапия	Комбинация бензодиазепина и антипсихотика при необходимости достижения седации. Добавление антипсихотика с более высоким потенциалом седации (хлорпромазин). Использование депо-нейролептика при отсутствии противопоказаний
Электросудорожная терапия	ЭСТ одинаково эффективна как при маниакальной, так и депрессивной фазах заболевания. ЭСТ — необходимая альтернатива при состояниях угрожающих жизни и непереносимости антиконвульсантов или антипсихотиков.
Использование атипичных антипсихотиков	Клозапин рекомендуется использовать как первую альтернативу после двух неудачных попыток использования конвенциональных нейролептиков (комбинация клозапина с литием или вальпроатами, но не с карбамазепином из-за угрозы развития агранулоцитоза). Риспиридон — вторая альтернатива клозапину. Использование других антипсихотических средств требует дальнейшего изучения.
Другие подходы	Использование нових средств (габапентина, топирамата), блокаторов кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем, нифедипин, нимодипин), холиномиметиков (лецитин), омега-3 жирных кислот, адренергических антагонистов.

Таблица 8

Терапевтическая стратегия при обострении мании во время поддерживающей терапии

Текущая терапия	Первая линия выбора	Вторая линия выбора
Литий, низкие дозы	Увеличение дозы лития	Увеличение дозы лития или добавление другого стабилизатора настроения (ВПА)
Литий, высокие дозы	Добавить другой стабилизатор настроения или применить дополнительные методы терапии	
ВПА (Депакин Хроно), низкие дозы	Увеличить дозу ВПА	Увеличить дозу ВПА или добавить другой стабилизатор настроения
ВПА (Депакин Хроно), высокие дозы	Добавить другой стабилизатор настроения или дополнительные способы лечения.	
Литий и ВПА в максимально переносимой дозе	Добавить другой стабилизатор настроения или использовать дополнительные методы лечения	
Карбамазепин	Увеличить дозу карбамазепина	Увеличить дозу карбамазепина и/или дать другой стабилизатор настроения, или продолжить прием карбамазепина в той же дозировке, но добавить дополнительные методы терапии
Ламотриджин	Добавить иной стабилизатор настроения	Увеличить дозу и/или дать другой стабилизатор настроения, или применить дополнительную терапию

тивности стабилизаторов настроения используют дополнительно антипсихотические средства, бензодиазепины.

При неэффективности лечения маниакального состояния комбинацией стабилизатора настроения и антипсихотика в течение 10 дней, рекомендуется сменить сначала антипсихотик, а затем использовать такие способы лечения, как ЭСТ.

В табл. 7 приведены альтернативные варианты лечения резистентних маниакальных состояний.

Терапия мании в стадии стабилизации психического состояния

При переходе к этой стадии терапии маниакального состояния необходимо повторно оценить состояние пациента для выявления резидуальной симптоматики. Целью лечения является стабилизация ремиссии. Если психопатологическая симптоматика отсутствует в течение шести месяцев, то это свидетельствует о полном прекращении

Таблица 9

Выбор стабилизатора настроения при обострении маниакального состояния

Текущая терапия	Первая линия выбора	Вторая линия выбора
Литий	ВПА (Депакин Хроно), Карбамазепин	
ВПА	Литий	Карбамазепин
Литий+ВПА (Депакин Хроно)	Карбамазепин	Габапентин
Карбамазепин	Литий, ВПА	
Ламотриджин	Литий, ВПА (Депакин Хроно)	Карбамазепин
Габапентин	Литий, ВПА (Депакин Хроно)	Карбамазепин

маникального приступа. Этот факт подтверждается после полной отмены терапии.

Этап стабилизирующей терапии должен продолжаться не менее двойного срока самого маниакального эпизода, т.е. 4—6 мес. Поддерживающая терапия проводится тем препаратом, на котором был достигнут эффект при лечении острой фазы мании (вальпроат, литий или комбинация вальпроата и лития).

Терапевтическая стратегия при появлении мании во время поддерживающей терапии представлена в табл. 8.

Выбор стабилизатора настроения для замены при обострении маниакального состояния представлен в табл. 9.

Лечение маникального состояния в стадии поддерживающей терапии

Целью данного этапа терапии является профилактика возможного обострения заболевания в будущем, долечивание резидуальной симптоматики и улучшение социально-психологического функционирования пациента в полном объеме (AHCPR 1993; American Psychiatric Association 2000). Этап профилактической терапии может длиться от 6 до 12 месяцев.

Чаще всего на этапе поддерживающей терапии рекомендуется применение стабилизаторов настроения. Антипсихотическое средство рекомендуется отменять после завершения лечения острой фазы маниакального эпизода. Лишь у некоторых пациентов с коморбидными маниакальными расстройствами оправдано использование в стадии поддерживающей терапии антипсихотического средства. Препаратами выбора в этих случаях являются атипичные антипсихотики — оланзапин, рисперидон, кветиапин.

Литий имеет преимущество по сравнению с плацебо в предупреждении рецидива заболевания у тех больных, которые хорошо переносят препараты лития. Терапию следует продолжать как можно дольше, но не менее 1—2 лет. Вместе с тем, имеются данные, что у больных с положительной реакцией на литий его отмена провоцирует наступление фазовых состояний и рецидив заболевания. Таким образом, у больных наступает зависимость от терапии.

При лечении маниакального состояния следует учитывать клиническую психопатологическую структуру расстройства, сопутствующую психическую и соматическую патологию, тип течения и стадию заболевания. Терапевтическая стратегия маниакальных расстройств строится в соответствии с концепцией этапного лечения:

а) лечение острого маниакального эпизода;

б) лечение на стадии стабилизации состояния;

в) поддерживающее/противорецидивное лечение.

Препаратами первого выбора при лечении маниакальных состояний в большинстве случаев являются стабилизаторы настроения, среди которых наиболее универсальными свойствами обладают вальпроаты, особенно Депакин Хроно.

Литература

1. Блейхер В.М., Крук И.В. Толковый словарь психиатрических терминов / Под ред. канд. мед. наук С.Н. Бокова. — Воронеж: Изд. НПО "МОДЭК", 1995. — 640 с.

2. Клиническая психиатрия: пер. с англ. Доп. // гл. ред. Т.Б. Дмитриева. — М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998. — 505 с.

3. Тиганов А.С., Пантелеева Г.П., Вертоградова О.П. и др. Систематика и диагностические критерии эндогенных психозов в свете Международной статистической классификации болезней — десятый пересмотр (МКБ-10) // Журн. невропатол. и психиатр. — 1997. — Т.97, №10. — С. 4—10.

4. Принципы и практика психофармакотерапии / Пер. с англ. С.А. Малярова / Ф.Дж. Яничак, Дж.М. Дэвис, Ш.Х. Прескорн, Ф.Дж. Айд мл. — К.: Ника_Центр, 1999. — 728 с.

5. Janicak P.G., Javaid J.I., Sharma R.P., Leach A., Dowd S., Davis J.M. Randomly assigned haldol plasma levels for acute psychosis. New Research Program and Abstracts AFA Annual meeting, Philadelphia, PA, May 21—26, 1994. — P. 125 (#267).

6. Мосолов С.Н., Кузавкова М.В. Вторичная фармакопрофилактика рецидивов фазнопротекающих эндогенных психозов. // Новые достижения в терапии психических заболеваний / Под ред. проф. С.Н. Мосолова. — М.: Изд БИНОМ, 2002. — С.331—344.

7. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Кузавкова М.В. Профилактическое применение антиконвульсантов при фазнопротекающих эндогенных психозах (сравнительное изучение карбамазепина, вальпроата натрия и солей лития) // Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике. — СПб.: Медицинское информационное агентство, 1994. — С. 72—128.

8. Brown R. U.S. Experience with valproate in manic-depressive illness: A multicenter trial. // J. Clin. Psychiat. — 1989. — Vol. 50, №3. — P. 13—16.

9. Bowden C.L., Brugger A.M., Swann A.C. et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. // JAMA — 1994. — Vol. 271, №12. — P. 918—924.

10. Ahmed M., Morriss R. Assessment and Management of Rapid-Cycling Bipolar Affective Disorder.// Advances in Psychiatric Treatment. — 1997. — Vol. 3, Issue 6, Nov. — P. 367—373.

11. MacQueen G.M., Trevor Young L. Bipolar II Disorder: Symptoms, Course, and Response to Treatment // Psychiatric Services — 2001. — Vol. 52, №3. — P. 358—361.

12. Sachs G.S. et al. The Expert Consensus Guideline Series. Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000. Postgrad. Med. Special Report 2000 (April). — P. 1—104.

Diagnostics and therapy of maniacal states in affective patients

SYROPIATOV O., DZERUZHINSKAYA N.

East-European Psychotherapy Academy , Kiev, Ukraine

Psychopathological structure of mania disorders have to be considered by psychiatrists along with psychosomatic symptoms, therapeutic strategies and the timecourse of the disease. Here we review recent clinical data suggesting that the drugs of the first choice to treat mania are mood stabilizers, especially valproates.

***Keywords**: mania, diagnostics, principles of treatment, mood stabilizers, valproates*

Нейроревматология — междисциплинарное клиническое направление. Характеристика и классификация неврологических проявлений системных ревматических заболеваний

ГРАЧЕВ Ю.В.

Отдел общей патологии нервной системы, НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва, Россия

Нейроревматология — междисциплинарное клиническое направление, выделение которого способствует целенаправленному изучению неврологических и психических проявлений системных ревматических заболеваний. В статье представлены результаты неврологического обследования более 230 больных с системными ревматическими заболеваниями: системной красной волчанкой, первичным и вторичным антифосфолипидным синдромом, системной склеродермией, болезнью (первичным синдромом) Шегрена, ревматоидным артритом и первичными системными васкулитами (главным образом гигантоклеточного артериита). Эти больные наблюдались в клинике НИИ ревматологии РАМН с 2000 по 2004 гг. Исследование включало в себя скрининговые, селективные, а также проспективные клинические подходы. Для унификации методики обследования был разработан врачебный опросник для первичного неврологического осмотра больных с системными ревматическими заболеваниями. Исследование показало, что неврологические и психические расстройства — двигательные, сенсорные, когнитивные и аффективные, являются типичными клиническими признаками системных ревматических заболеваний. Очевидно, что междисциплинарное — ревматологическое и неврологическое — ведение больных способствует улучшению качества жизни больных с системными ревматическими заболеваниями. Однако в основе этого должно лежать раннее выявление неврологических и психических расстройств и дифференцированное применение нейро- и психотропных лекарственных средств.

***Ключевые слова**: нейроревматология, системные ревматические заболевания, неврологические и психические проявления*

Введение

Наметившийся в последние десятилетия мультидисциплинарный подход к изучению ревматических заболеваний затронул ряд фундаментальных медицинских и клинических дисциплин, включая "нейронауки" — нейроиммунологию, нейрофизиологию и клиническую неврологию. Объединение усилий ревматологов и неврологов в изучении клинических особенностей системных ревматических заболеваний способствовало развитию еще одного междисциплинарного направления, которое можно определить как "нейроревматология". Выделение данного клинического направления обусловлено необходимостью целенаправленного изучения симптоматологии и разработки дифференцированных подходов к диагностике и лечению неврологических проявлений системных ревматических заболеваний.

Значительный вклад в развитие нейроревматологии внесли исследования В.В. Михеева [3], В.А. Насоновой [4] и М.М. Ивановой [2], в разные годы проводившиеся в НИИ ревматологии РАМН (Москва). Несомненным достижением нейроревматологии как самостоятельного клинического направления, явилось создание Американской Коллегией ревматологов, а также мультидисциплинарным нейропсихиатрическим комитетом по системной красной волчанке, номенклатуры нейропсихических (neuropsychiatric) синдромов данного заболевания (одной из основных и клинически наиболее ярких форм системных ревматических заболеваний) [5].

На сегодняшний день данной проблеме посвящено множество научных статей, в основном представленных в англоязычной ревматологической литературе. Большинство из этих работ имеют узкую тематическую направленность, охватывающую лишь отдельные формы системных ревматических заболеваний. Вместе с тем их отличает информативность избранных методических подходов, позволяющих целенаправленно изучать определенные формы неврологических и психических нарушений.

О том, что заболевания, которые сегодня называют системными ревматическими, приводят к различным неврологическим проявлениям, было известно давно. Еще в то время, когда клиницисты не располагали современными диагностическими методами, об этом свидетельствовали многочисленные клинические наблюдения, дополненные посмертными морфологическими изменениям в головном мозге. В отсутствие соответствующей систематики ревматических заболеваний, данные наблюдения в основном относились к "суставному ревматизму", а позднее — "коллагенозам". Однако, по сравнению с сегодняшней — эволюционировавшей ревматологической патологией, эти заболевания, безусловно, отличались значительно большей выраженностью неврологических и других полиорганных нарушений.

За последние 50 лет наиболее значительными факторами, способствовавшими развитию нейроревматологии, стали:

- внедрение в клиническую практику глюкокортикоидов, а в последующем — и других иммуносупрессивных препаратов;
- создание методов лабораторной, нейрофизиологической (в частности электромиографической) и нейровизуализационной диагностики, ставших общепринятыми для установления системных ревматических заболеваний и их неврологических проявлений;
- установление роли антител к фосфолипидам в развитии тромботических церебральных нарушений у боль-

ных с антифосфолипидным синдромом и другими системными ревматическими заболеваниями.

Открывшиеся возможности ранней диагностики и проведения дифференцированного лечения в зависимости от формы и клинических особенностей ревматического заболевания привели к появлению более благоприятных (по течению и прогнозу) форм данной патологии.

Однако очевидный клинических патоморфоз не избавил больных, страдающих системными ревматическими заболеваниями, от развития разнообразных неврологических и психических нарушений, которые при высокой активности текущего заболевания по прежнему могут являться инвалидизирующими. Кроме того, на фоне увеличения выживаемости и продолжительности жизни этих больных (в особенности тех, которые в прежние годы относились к группе с неблагоприятным исходом), произошло увеличение количества хронических нарушений, в основном сенсорных (в том числе зрительных), когнитивных и аффективных.

Характеристика проведенного исследования

Представленный в данной статье материал отражает результаты неврологического обследования более 230 больных с достоверным диагнозом следующих заболеваний:

- системной красной волчанки;
- первичного и вторичного антифосфолипидного синдрома;
- системной склеродермии;
- болезни (первичного синдрома) Шегрена;
- ревматоидного артрита;
- первичного системного васкулита (гигантоклеточного артериита, болезни Бехчета и облитерирующего тромбангиита).

Больные наблюдались в клинике НИИ ревматологии РАМН с 2000 по 2004 гг. Исследование включало в себя скрининговые, селективные, а также проспективные клинические подходы. Для унификации методики обследования был разработан врачебный опросник для первичного неврологического осмотра больных с системными ревматическими заболеваниями. С учетом клинических показаний, дополнительно проводились нейровизуализирующие и электромиографические исследования.

Результаты исследования и обсуждение

Субклинические или явные неврологические нарушения характерны для большинства ревматических заболеваний, особенно протекающих с полисистемными (полиорганными) проявлениями. В зависимости от своей выраженности, неврологические расстройства в одних случаях "перекрываются" другими признаками ревматического заболевания и длительное время остаются нераспознанными, в других — становятся клинически значимыми и даже доминирующими проявлениями и иногда являются основной причиной летального исхода. Тяжелые неврологические нарушения, ведущие к инвалидизации больных, развиваются при системной красной волчанке, первичном и вторичном антифосфолипидном синдроме, болезни Шегрена, ревматоидном артрите и первичных системных васкулитах.

Полисиндромный характер проявлений системных ревматических заболеваний существенно отягощает субъективное восприятие (самим больным) сочетанной неврологической и соматической патологии. Очевидно, этим объясняется то, что неврологические нарушения уже на первом этапе своего развития сопровождаются аффективной и другой психопатологической симптоматикой. При хроническом, а также прогрессирующем течении системного ревматического заболевания, неврологические нарушения, по сути, неотделимы от пограничных психических и когнитивных расстройств. По мере прогрессирования заболевания и вовлечения центральной нервной системы эти расстройства, в большей степени, становятся органически обусловленными "психоорганическими" [1].

Неврологическую патологию у больных с системными ревматическими заболеваниями отличают следующие особенности:

1. Полиморфизм клинической картины, обусловленный сочетанием неврологических и соматических нарушений — особенно у больных с двигательными нарушениями вследствие ревматического поражения мышц и суставов.

2. Множественное и многоуровневое поражение нервной системы, сопровождающееся развитием моно- и полиневропатии, миелопатии и энцефалопатии — довольно часто обусловленной мультифокальным поражением головного мозга.

3. Высокая частота неврологических нарушений у больных молодого возраста (первое нарушение мозгового кровообращения у больных с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом нередко возникает до 25 лет).

4. Быстрый и значительный регресс острой неврологической симптоматики под влиянием глюкокортикоидов и цитостатиков, и отсутствие такового при проведении традиционного неврологического лечения.

5. Возможность частичного или полного регресса неврологических и психических нарушений у больных с длительной ремиссией ревматического заболевания (наиболее заметное обратное развитие неврологической симптоматики отмечается при небольшой продолжительности заболевания, в особенности — после однократного обострения).

В зависимости от особенностей течения основного — ревматического заболевания, можно выделить следующие варианты развития неврологической симптоматики:

- возникновение неврологических расстройств в качестве наиболее раннего признака системного ревматического заболевания (до развития других субъективных проявлений). Достаточно редкий, обычно устанавливаемый ретроспективно, вариант течения. Однако предположение о вероятном ревматическом заболевании может быть высказано при выявлении изолированных неврологических расстройств, сопровождающихся лабораторными иммунологическими изменениями;
- возникновение неврологической симптоматики при остром течении ревматического заболевания;
- возникновение неврологической симптоматики при хроническом течении ревматического заболевания.

Течение неврологической патологии в большинстве случаев коррелирует с периодами обострения и ремиссии основного заболевания. В связи с этим может наблюдаться острое, ремиттирующее или хроническое течение неврологических расстройств. Нередко развитие неврологических расстройств не зависит от активности системного ревматического заболевания. В частности, при сформировавшейся симптоматической артериальной гипертензии, возможно развитие острых церебральных нарушений в период компенсации основного заболевания.

Классификация неврологических и психопатологических проявлений системной красной волчанки и других системных ревматических заболеваний

Систематизация нарушений, выявленных в процессе данного исследования, позволила создать собственный

вариант классификации неврологических и психопатологических проявлений системной красной волчанки и других системных ревматических заболеваний (не менее 7 нозологических форм и синдромов). В основу систематики был положен топический признак, согласно которому выделено 3 группы неврологических (психопатологических) форм и синдромов, вызванных поражением головного, спинного мозга и периферической нервной системы (табл. 1). Следует подчеркнуть, что неврологические проявления системных ревматических заболеваний обычно представляют собой сочетание, так называемых, центральных и периферических неврологических нарушений.

Представленная классификация, как и любая клиническая классификация, является динамической категорией, аккумулирующей современный уровень знаний о классифицируемой патологии. Очевидно, что изучение симптоматологии и патоморфоза ревматических заболеваний приведет к закономерному изменению классификации и номенклатуры их неврологических и психических проявлений.

Таблица 1

Классификация неврологических и психопатологических проявлений системных ревматических заболеваний

1. Церебральные нарушения
1.1. Острые и хронические церебральные сосудистые нарушения.
1.1.1. Транзиторная ишемическая атака (преходящее нарушение мозгового кровообращения).
1.1.1.1. Преходящие общемозговые нарушения, включая утрату сознания и амнезию.
1.1.1.2. Преходящие зрительные нарушения.
1.1.1.3. Преходящие двигательные и чувствительные нарушения.
1.1.2. Инсульт (острое нарушение мозгового кровообращения).
1.1.2.1. Ишемический инсульт.
1.1.2.2. Геморрагический инсульт, в том числе ятрогенно обусловленный, связанный с применением антикоагулянтов.
1.1.3. Церебральные формы системных ревматических васкулитов — первичных (гигантоклеточного, узелкового полиартериита и др.) и вторичных (при системной красной волчанке).
1.1.3.1. Протекающие, преимущественно, с общемозговой симптоматикой (асептический менингит?).
1.1.3.2. Протекающие, преимущественно, с очаговой неврологической симптоматикой.
1.1.3.3. Протекающие, преимущественно, с психическими (делириозными) нарушениями.
1.1.4. Дисциркуляторная энцефалопатия.
1.1.4.1. "Доинсультная" — с когнитивными, сенсорными (включая зрительные) и двигательными нарушениями.
1.1.4.2. Постинсультная — с когнитивными (включая мультиинфарктную деменцию), сенсорными (включая зрительные) и двигательными нарушениями.
1.2. Эпилептический синдром.
1.3. Ревматические формы хореи (при острой ревматической лихорадке, системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме).
1.4. Демиелинизирующий синдром, имитирующий рассеянный склероз (энцефало- / миелопатия).
1.5. Цефалалгия.
1.6. Психические нарушения.
1.6.1. Психогенно и соматогенно обусловленные нарушения (психогении / соматогении).
1.6.1.1. Нарушения адаптации, вызванные стрессом.
1.6.1.2. Нарушения сна.
1.6.1.3. Неврастения.
1.6.1.4. Тревожно-фобические нарушения.
1.6.1.5. Конверсионные (истерические) нарушения.
1.6.1.6. Аффективные (депрессивные) нарушения в виде эпизодических и хронических расстройств настроения.
1.6.2. Органические психические нарушения.
1.6.2.1. Нарушения когнитивных (познавательных) и других высших корковых функций.
1.6.2.2. Прогрессирующие интеллектуально-мнестические нарушения, включая деменцию.
1.6.2.3. Органические аффективные нарушения.
1.6.2.4. Органические нарушения личности и поведения.
1.6.2.5. Острые психотические нарушения (делириозный синдром).
2. Спинальные нарушения
2.1. Острый поперечный миелит.
2.2. Хроническая и ремиттирующая миелопатия.
2.2.1. Изолированные нарушения функции тазовых органов.
2.2.2. Сочетание спинальных чувствительных, двигательных или тазовых нарушений.
2.3. Спондилогенная миелопатия.
2.3.1. Изолированные спинальные нарушения.
2.3.2. Сочетание спинальных и вертебрально-базилярных нарушений.
3. Поражение периферической нервной системы
3.1. Мононевропатия.
3.1.1. Невропатия черепных нервов (наиболее часто — зрительного и тройничного нервов).
3.1.2. Туннельная невропатия (срединного, локтевого нервов).
3.2. Множественная мононевропатия.
3.3. Полиневропатия.
3.3.1. Сенсорная дистальная полиневропатия (наиболее распространенная форма).
3.3.2. Острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия.

Однако расширение существующей номенклатуры, скорее всего, будет происходить за счет включения различных вариантов поражения нервной системы в рамках уже выделенных форм неврологической и психической патологии.

Заключение

Проведенное клиническое исследование показало, что неврологические, а также психические (невротические, аффективные и когнитивные) нарушения можно рассматривать в качестве типичных клинических признаков системных ревматических заболеваний. Несмотря на высокую информативность электронейромиографии, электроэнцефалографии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии, имеющихся сегодня в распоряжении ревматолога для выявления неврологической патологии, анализ результатов этих исследований во многом основывается на клинических данных, полученных при проведении совместного ревматологического и неврологического наблюдения за больным.

Вместе с тем, необходимо отметить определенные трудности, существующие в ревматологической и неврологической практике, по преодолению монодисциплинарных подходов, отражающих одностороннюю точку зрения на методы ведения больных с сочетанной патологией. Результатом этого обычно является необоснованное проведение диагностических исследований (в первую очередь нейровизуализирующих), назначение лекарственных средств без учета особенностей развившейся неврологической патологии, а также применение препаратов с однонаправленным терапевтическим действием. Однако утвердившееся в ревматологической практике определение ряда ревматических заболеваний как "системных", указывает на необходимость выработки столь же системных диагностических и лечебных подходов, базирующихся на согласованной тактике ведения больных.

Литература

1. Грачев Ю.В. Пограничные, когнитивные и другие виды психических нарушений у больных с системными ревматическими заболеваниями. Учебное пособие для ревматологов, терапевтов и неврологов / Под ред. академика РАМН В.А. Насоновой. — М., 2004.

2. Иванова М.М. ЦНС-люпус: проблемы и достижения (результаты 10-летнего клинико-инструментального исследования). (Лекция) // Терапевтический архив. — 2001. — №5. — С. 25—29.

3. Михеев В.В. Коллагенозы в клинике нервных заболеваний. — М.: Медицина, 1971.

4. Насонова В.А. Системная красная волчанка. М.: Медицина, 1972.

5. American college of rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes // Arthritis Rheum. — 1999. — Vol. 42. — P. 599—608.

Neurorheumatology — clincal multidisciplinary approach. Characteristic and Classification of neuropsychiatric manifestations of systemic rheumatic diseases

GRACHOV YU.V.

Institute of General Pathology and Pathophysiology RAMS, Mosscow, Russia

Neurorheumatology is a special biomedical discipline focusing on neuropsychiatric manifestations of the systemic rheumatic diseases. The results of neurological examination of >230 patients with systemic rheumatic diseases (systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, scleroderma, Sjogren's syndrome, rheumatoid arthritis and systemic vasculitis, especially temporal arteritis), are discussed in the present paper. The patients were followed up in the clinical department of RAMS Institute of Rheumatology, from 2000 to 2004. The examination included screening, selective and prospective approaches. The special questionnaire has been developed for neurological examinations standardization. The study showed that neuropsychiatric disorders (motor, sensory, cognitive, affective and others) were typical manifestations for systemic rheumatic diseases. We suggest that quality of life in patients with systemic rheumatic diseases may be markedly improved by multidisciplinary rheumatic and neurological treatment. However, this approach needs early detection of neuropsychiatric disorders and differentiated use of neuro- and psychotropic drugs.

***Key words**: Neurorheumatology, systemic rheumatic diseases, neuropsychiatric symptoms*

Влияние гипербарической оксигенации на некоторые звенья нейроиммунной регуляторной системы при экспериментальном стрессе. Краткое сообщение

ПОДСЕВАТКИН В.Г., КИРЮХИНА С.В.

Мордовская республиканская психиатрическая больница.
Мордовский госуниверситет им. Н.П. Огарева, кафедра психиатрии, Саранск, Россия

Введение

В литературных источниках патогенетические механизмы эффективности гипербарической оксигенации (ГБО) при стресс-обусловленной патологии малочисленны и противоречивы. Однако существует множество теоретических предпосылок позволяющих предположить вовлечение иммунных механизмов реагирования при воздействии ГБО. Поэтому появился научный интерес оценить иммунотропные эффекты гипербарической оксигенации при экспериментальном стрессе.

Методы

Гипербарическую оксигенацию проводили в одноместных барокамерах БЛКС-3-01, изготовленных НПФ "ЛАД" (Россия). Избыточное давление составило 0,8—1,0 атмосферы при скорости компрессии и декомпрессии 0,1 атм/мин. Иммобилизационный стресс моделировали, помещая лабораторных белых мышей (вес 18—23 г) в тесные боксы на 5 ч в сутки. В первой группе наблюдения (n = 210) изучали влияние стресса различной продолжительности (1, 5, 12 суток) на характер изменений иммунологических показателей крови. Во второй группе (205 мыши) исследовали влияние различных режимов гипербарической оксигенации (продолжительность изопрессии 5, 15, 40 мин) на иммунологические параметры крови животных, находящихся в условиях 5 суточного иммобилизационного стресса. Курс ГБО состоял из 5 сеансов, проводимых ежедневно. В качестве контроля использовали животных, находящихся в условиях обычной двигательной активности (86 мышей) — контрольная серия. Изучали следующие показатели:

а) подсчет общего числа лейкоцитов (Л) периферической крови и их популяций в лейкоформуле;

б) определение функциональной активности нейтрофилов периферической крови — исследование фагоцитарного резерва клеток в отношении частиц латекса — активности фагоцитоза нейтрофилов (АФН), метаболической активности с помощью НСТ-теста и индекса активации нейтрофилов (ИАН) в спонтанном варианте (Park B.H. с соавт., 1968; модификация Шубич М.Г., Медниковой В.В., 1978);

в) тестирование уровня мелких, средних и крупных (ЦИК) циркулирующих иммунных комплексов (м.в. 6000) осаждением на полиэтиленгликоле (Меньшиков В.В., 1987);

г) исследование комплементарной активности сыворотки крови гемолитическим методом (способ Kabat E., Mayer M., 1964, модификация Резниковой Л.С., 1967; Dept U.S., 1974) по 50% гемолизу.

Статистическую обработку результатов исследования проводили методами 2 и t-критерия Стьюдента (Закс Л., 1976) при 5%-ном уровне значимости.

Результаты

При исследовании иммобилизационного стресса (ИС) разной продолжительности — 1, 5 и 12 суток, было выявлено, что ИС вызывает существенные изменения клеточных показателей крови у подопытных животных. Была обнаружена зависимость степени изменения исследуемых параметров от длительности стрессирующего воздействия. Уже через 1 сутки иммобилизации отмечали подавление в 1,8 раза фагоцитарной активности нейтрофилов при повышении их сегментоядерных форм (СЯ НФ) в лейкоформуле. Возможно, количество СЯ НФ возрастает компенсаторно, в ответ на недостаточную функциональную активность этих клеток. К 5-м суткам иммобилизации наблюдали более выраженные изменения. Относительно интактных животных имели место лимфо- и эозинопения (соответственно от 73,1 ± 1,4 до 51,5 ± 2,7% и от 0,36 ± 0,07 до 0,09 ± 0,05%), нейтрофилез (от 23,6 ± 1,32 до 45,4 ± 2,85%) в сочетании с угнетением фагоцитарной (от 45,6 ± 2,1 до 19,2 ± 2,1%) и метаболической (тест восстановления нитросинего тетразолия от 17,5 ± 1,23 до 7,2 ± 0,82, индекс активации нейтрофилов от 0,24 ± 0,02 до 0,11 ± 0,01) активности нейтрофилов. На 12-е сутки стресса изучаемые показатели имели некоторую тенденцию к нормализации. Таким образом, наиболее значительные нарушения иммунного статуса развиваются при 5-суточной иммобилизации. Полученные результаты соответствуют литературным данным, характеризующим патологическую стадию стресса. Одним из средств оптимизации иммунных механизмов при стрессе, в том числе нормализации функциональной активности нейтрофилов, является применение терапии методом гипербарической оксигенации. На втором этапе исследования изучали реакцию фагоцитарной и гуморальной систем защиты на действие различных режимов ГБО (изопрессия 5, 15, 40 мин.) в услови-

ях 5-суточной иммобилизации. Выявлено, что гипербарическая оксигенация повышала функциональную активность нейтрофилов, подавленную стрессом, при этом иммуномодулирующее действие ГБО носило дозозависимый характер. Наиболее значимый эффект выявлен при изопрессии 15 мин. В этом режиме отмечалась существенная тенденция к стабилизации лейкоцитарной формулы, наблюдалось увеличение количества циркулирующих иммунных комплексов и снижение уровня комплемента. Активизировались кислород зависимые системы нейтрофилов — фагоцитоз, НСТ-тест и ИАН, которые соответствовали показателям интактных животных и существенно превосходили соответствующие значения при контрольной иммобилизации. При уменьшении времени изопрессии до 5 мин стресспротекторный эффект ГБО несколько снижался. Иммунокоррегирующий эффект 40-минутного режима ГБО также был несколько менее выражен и сопровождался некоторой гиперактивностью нейтрофилов, что можно рассматривать как проявление побочного действия. Кроме того, по нашим наблюдениям, при проведении длительных сеансов ГБО подопытные животные становились чрезмерно беспокойными. Поскольку наиболее оптимальное фармакологическое действие гипербарическая оксигенация оказывает при 15-минутной изопрессии, в дальнейших исследованиях использовали именно эту дозу. Результаты проведенных экспериментов позволяют рассматривать ГБО как патогенетически обоснованный и перспективный метод совершенствования стрессорных повреждений организма.

Выводы

Гипербарическая оксигенация обладает иммунотропными свойствами, что проявляется в восстановлении функциональной активности нейтрофилов, подавленной стрессом.

The effects of hyperbaric oxygenation on the neuroimmune system in the model of experimental stress in rats. Short report

PODSEVATKIN V.G., KIRYUHINA S.V.

Mordovia Regional Psychiatric Hospital, Mordovia State University, Saransk, Russia

Here we discuss own recent data showing that hyperbaric oxygenation in rats exerts immuno-modulating properties, markedly restoring functional activity of neutrophils previously inhibited by the immobilization stress.

Российское нейробиологическое общество (РНО)
The Russian Neuroscience Society (RNS)

Основные положения Устава общества

Российское нейробиологическое общество (РНО) — добровольное некоммерческое объединение специалистов в области нейронаук. Общество декларирует принципы свободы от какой-либо политической, религиозной, национальной и экономической тенденциозности и иных ограничений, неприемлемых по моральным соображениям или препятствующих свободному развитию научных знаний в области нейронаук и их внедрению в практику. Общество ставит перед собой следующие задачи:

- углубление знаний о нейронауках;
- распространение и популяризация знаний в области нейронаук; поддержка междисциплинарных и мульти-дисциплинарных подходов в области нейронаук;
- развитие взаимодействия между клиниками и нейробиологическими лабораториями;
- пропаганда естественнонаучных взглядов в области нейронаук, ограничение влияния в данной области псевдонаучных и ненаучных направлений;
- поддержка исследований, проводимых молодыми учеными;
- развитие сотрудничества отечественных специалистов с международными организациями, установление и поддержка научных связей и контактов между нейробиологами и психиатрами России и других стран, активное продвижение совместных исследовательских проектов и программ.

Общество объединяет российских исследователей, работающих в России и за рубежом, а также иностранных ученых, разделяющих цели и задачи Общества. Участие в работе Общества не зависит от членства и открыто для всех специалистов в области нейробиологии, психиатрии и психологии, разделяющих цели и задачи Общества. Членство открыто для всех исследователей с высшим образованием. Членство в Обществе — добровольное и бесплатное, и не может быть прекращено или приостановлено иначе чем на основании личного заявления члена Общества. Ассоциированными членами общества могут быть Российские и международные научные организации, работающие в области нейронаук, а также образовательные учреждения, профессиональные научные общества и объединения. Официальное ежегодное собрание Общества — Междисциплинарные научные конференции по нейронаукам. В ходе работы конференции проводится собрание членов общества, формируется Научный Совет общества, избираются Президент и Вице-президент общества. Научный совет Общества состоит из ведущих исследователей в области нейронаук (до 30 чел). Число иностранных членов Совета не должно превышать трети от общего числа членов Совета. Президент и Вице-президент Общества избираются из числа членов РНО и координируют работу Общества в период между конференциями РОН.

Приглашаем Вас и Ваших коллег принять участие в работе Общества и стать членами нашей научной организации. Http://russ-neurosci-soc.narod.ru/index.html, E-mail: rsbp@mail.ru

Российское общество биопсихиатрии (РОБП)
The Russian Society for BioPsychiatry (RSBP)

Российское общество биопсихиатрии (РОБП) — добровольное некоммерческое объединение специалистов в области изучения биологических механизмов и процессов, лежащих в основе психических патологий. Общество декларирует принципы свободы от какой-либо политической, религиозной, национальной и экономической тенденциозности и иных ограничений, неприемлемых по моральным соображениям или препятствующих свободному развитию научных знаний в области биологической психиатрии и их внедрению в практику.

Общество ставит перед собой следующие задачи:

- углубление знаний о биологических механизмах, лежащих в основе психопатологий;
- распространение и популяризация знаний в области биологической психиатрии; поддержка междисциплинарных и мультидисциплинарных подходов в области биологической психиатрии;
- развитие взаимодействия между клиниками и нейробиологическими лабораториями;
- пропаганда естественнонаучных взглядов в области биологической психиатрии, ограничение влияния в данной области псевдонаучных и ненаучных направлений;
- поддержка исследований, проводимых молодыми учеными;
- развитие сотрудничества отечественных специалистов с международными организациями, установление и поддержка научных связей и контактов между нейробиологами и психиатрами России и других стран, активное продвижение совместных исследовательских проектов и программ.

Общество объединяет российских исследователей, работающих в России и за рубежом, а также иностранных ученых, разделяющих цели и задачи Общества. Участие в работе Общества не зависит от членства и открыто для всех специалистов в области нейробиологии, психиатрии и психологии, разделяющих цели и задачи Общества. Членство открыто для всех исследователей с высшим образованием в области биомедицинских наук. Членство в Обществе — добровольное и бесплатное, и не может быть прекращено или приостановлено иначе чем на основании личного заявления члена Общества. Ассоциированными членами общества могут быть Российские и международные научные организации, работающие в области биологической психиатрии, а также образовательные учреждения, профессиональные научные общества и объединения. Российское нейробиологическое общество (РНО) является ассоциированным членом РОБП. РОБП является ассоциированным членом РНО. Официальное ежегодное собрание Общества — Междисциплинарные Региональные научные конференции по биологической психиатрии.

Страничка Общества в Интернете —
http://brain.bio.msu.ru/cpbr7/robp.htm

Календарь событий

- *I-й Международный междисциплинарный Конгресс "ДОСТИЖЕНИЯ НЕЙРОНАУКИ ДЛЯ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ И ПСИХОЛОГИИ" 10—21 июня 2005 года, Украина, Крым, г. Судак. http://brainres.narod.ru*
- *International Conference 2005 of CIANS — Collegium Internationale Activitatis Nervosae Superioris, Bratislava, Slovakia, June 29th — July 2nd, 2005. e-mail: fedor.jagla@savba.sk, Fedor Jagla, MD, PhD, UNPF SAV, Sienkiewiczova 1, 813 71 Bratislava, Slovakia*
- *28-й Психиатрический конгресс стран Нордического региона (28th Congress of the Nordic Psychiatric Associations), Tampere, Finland, 16—19 August 2006. http://www.psy.fi/ncp2006/*
- *37 th Annual General Meeting of European Brain and Behaviour Society (EBBS) September 24—28, 2005, Ireland, Dublin. Http://www.ebbs-science.org.*

Российское нейробиологическое общество
Российское общество биопсихиатрии

9-Я МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО НЕЙРОНАУКАМ "СТРЕСС И ПОВЕДЕНИЕ"

Санкт-Петербург, Россия
Гостиница "Октябрьская"
16—19 мая 2005 г.

Симпозиумы конференции:

- *Эпилепсия*
- *Нейроиммунология*
- *Психофармакология*
- *Психиатрия*
- *Экспериментальные модели стресса*
- *История нейронаук*
- *Сон и поведение*
- *Общие вопросы биологической психиатрии стресса*

Официальный веб-сайт конференции: http://rus-neuroscience-soc.bm-science.com/stress-and-behaviour/

3-Я МЕЖДУНАРОДНАЯ ШКОЛА — КОНФЕРЕНЦИЯ "СОН — ОКНО В МИР БОДРСТВОВАНИЯ"

Ростов-на-Дону, 26—27 сентября 2005 г.
www.sleep.ru, www.krinc.ru
e-mail: vbdorokhov@mail.ru , vbdor@zmail.ru, kovalzon@sevin.ru

Правила оформления статей в журнал "Нейронауки"

К публикации принимаются теоретические и обзорные статьи, результаты завершенных оригинальных исследований, краткие сообщения, информация о съездах и конференциях, рецензии на книги и письма к редактору. Присланные материалы рецензируются. Не допускается направление статей, которые уже напечатаны в других изданиях или посланы для напечатания в другие издательства.

1. Общие требования к оформлению статей. Статьи должны быть написаны на русском языке и представлены в формате любой версии текстового редактора Microsoft Word for Windows (e-mail: rsbp@mail.ru). В конце статьи должны быть полностью указаны фамилия, имя, отчество, полный почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты автора, осуществляющего связь с редакцией. Печатать следует на одной стороне листа формата А4 через 2 интервала шрифтом Times New Roman, 12 пунктов без переносов и выравнивания по правому краю. Все поля страницы должны быть не менее 3 см, нумерация приводится внизу по центру. Общий объем рукописи, включая аннотацию, список литературы, таблицы, рисунки и подписи под рисунками, не должен превышать для оригинальных статей 16 страниц, для обзорных и теоретических 32 страницы, кратких сообщений 8 страниц. Число таблиц и число рисунков не должно быть более пяти каждое. Размеры рисунков и таблиц не должны превышать одной страницы формата А4. Статьи большего объема могут быть опубликованы в исключительных случаях по решению редакционной коллегии.

2. Структура статьи

1) Название статьи, напечатанное строчными буквами без разрядки и выделения.

2) Фамилия автора(ов), инициалы, ученые степени автора(ов), занимаемые им(ими) должности.

3) Полное название учреждения (учреждений) и его (их) адрес, включая факс и адрес электронной почты. Отметить надстрочными арабскими цифрами соответствие учреждений, в которых работают авторы.

4) Аннотация (не более 0,5 стр.).

5) Ключевые слова (не более 5).

6) Экспериментальные оригинальные статьи должны иметь разделы: *Введение*, *Материалы и методы*, *Результаты*, *Обсуждение* (могут быть объединены), *Заключение* (*Выводы*).

7) Теоретические и обзорные статьи могут иметь иные подразделы.

8) Краткие сообщения печатаются без подразделения статьи на части.

9) В конце текста статьи могут быть выражены признательность отдельным лицам и (или) научным или иным фондам и организациям.

10) После текста статьи приводится *Список литературы.*

11) На отдельной странице приводятся *Подписи к рисункам* с указанием названия статьи и авторов.

12) Каждая таблица печатается на отдельном листе.

13) На отдельной странице на английском языке приводятся название статьи, латинскими буквами фамилия (фамилии) и инициалы автора(ов), название учреждения, его адрес, включая факс и адрес электронной почты, перевод на английском языке аннотации статьи, озаглавленный как SUMMARY (не более 0,5 стр.).

3. Разделы, подзаголовки, формулы. Названия разделов печатаются заглавными буквами на отдельной строке. Подзаголовки внутри разделов также печатаются на отдельной строке. На левом поле по тексту статьи указывается место расположения рисунков и таблиц. Сложные математические формулы печатаются на отдельной строке от руки разборчиво. Формулы нумеруются справа в круглых скобках в случае ссылок на них по ходу текста статьи.

4. Рисунки. Данные рисунков не должны повторять материалы таблиц. Рисунки должны быть четкими с минимальным количеством обозначений. Детали на рисунках обозначаются арабскими цифрами либо русскими буквами, которые расшифровываются в подрисуночных подписях. Иллюстрации (схемы, чертежи, графики и т.д.) направляются в Редакцию в электронном виде в одном файле вместе с текстом статьи. В исключительных случаях Редакция может запросить оригиналы иллюстраций. Они присылаются в двух экземплярах, фотографии в трех. Первый экземпляр фотографий не должен содержать никаких пометок на лицевой стороне, а на двух других наносятся все обозначения тушью. На обороте фотографий простым карандашом указываются название статьи и фамилия первого автора, порядковый номер рисунка, его верх и низ. Фотографии должны быть вложены в отдельный конверт. На остальных иллюстрациях на лицевой стороне (на полях) указывается номер рисунка, название статьи и фамилия первого автора. В подписях к микрофотографиям необходимо указать увеличение.

5. Литература. Цитируемая литература приводится в алфавитном порядке (вначале на русском языке). Не допускаются ссылки на неопубликованные работы, материалы конференций. В тексте номер ссылки заключен в квадратные скобки и соответствует нумерации в списке литературы. Для журнальных статей приводятся фамилия и инициалы авторов, название статьи, название журнала, год, том, номер и страницы. Пример: *Anderson D., Francis A.J., Coldbert P. et al. Chromosome aberrations (CA), sister-chromatid exchanges (SCE) and mitogen-induced blastogenesis in cultured peripheral lymphocytes from 48 control individuals sampled 8 times over 2 years // Mutat. Res. — 1991. — Vol. 12., №4 — P. 467—476).* Для книг фамилия и инициалы автора, название, место, издательство, год издания, число страниц (Пример: *Макаров В.В. Наркология: Учебное пособие / Под ред. В.Н. Иванова. — М.: Медицина, 1999. — 250 с.).*

6. Прочие условия. Решение редактора журнала является окончательным. Редакция не вступает в дальнейшую переписку с авторами относительно отклоненных статей. Редакция оставляет за собой право редактировать текст при обнаружении технических или смысловых дефектов, а также возвращать статью автору для исправления. Датой поступления статьи считается день получения редакцией окончательного текста. Отклоненные статьи не возвращаются. Авторский гонорар не выплачивается.

Электронная почта редакции: rsbp@mail.ru

Адрес для переписки: Dr. Allan V Kalueff, PhD, Editor Medical School, University of Tampere Tampere 33014, Finland

www: http://rus neuroscience-soc.bm-science.com

Издательство "Гениус" предлагает во II полугодии 2005 года

1. НАРКОЛОГИЯ

Ежемесячный научно-практический рецензируемый журнал, 64 страницы, 990 руб./экз.
Системные исследования зависимости от психоактивных веществ. Современные технологии диагностики, профилактики и лечения наркомании и алкоголизма. Председатель редакционного совета — вице-президент Российской академии медицинских наук, академик РАМН БОЧКОВ Н.П. Главный редактор — ректор Северного государственного медицинского университета, академик РАМН СИДОРОВ П.И.
- Подписной индекс по каталогу "Роспечать" — 80831
- Подписной индекс по каталогу "Пресса России" — 42964

2. ПСИХОТЕРАПИЯ

Ежемесячный научно-практический рецензируемый журнал, 48 страниц, 550 руб./экз.
Современные методы российской и зарубежной психотерапии, клинической психологии и психологического консультирования. Главный редактор — президент Общероссийской профессиональной психотерапевтической лиги, профессор МАКАРОВ В.В.
- Подписной индекс по каталогу "Роспечать" — 82214
- Подписной индекс по каталогу "Пресса России" — 45793

3. СЕКСОЛОГИЯ И СЕКСОПАТОЛОГИЯ

Научно-практический рецензируемый журнал, 1 раз в 4 месяца, 48 страниц, 550 руб./экз.
Системные исследования и современные методы диагностики, лечения и профилактики сексуальных расстройств. Главный редактор — руководитель лаборатории судебной сексологии ГНЦ ССП им.В.П.Сербского, профессор ТКАЧЕНКО А.А.
- Подписной индекс по каталогу "Роспечать" — 81952
- Подписной индекс по каталогу "Пресса России" — 40565

4. МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

Ежемесячный научно-практический рецензируемый журнал, 48 страниц, 550 руб./экз.
Роль наследственных факторов в патологии человека, новые методы диагностики, профилактики и лечения наследственных болезней. Главный редактор — заместитель директора по научной работе ГУ Медико-генетический научный центр РАМН, академик РАМН ГИНТЕР Е.К.
- Подписной индекс по каталогу "Роспечать" — 81290
- Подписной индекс по каталогу "Пресса России" — 42963

5. НЕФТЕГАЗОВОЕ МАШИНОСТРОЕНИЕ

Ежемесячный экспертно-аналитический и научно-технический журнал, 56 страниц, 1,650 руб./экз.
Для руководителей предприятий нефтегазовой отрасли. Анализ и перспективы развития нефтегазового оборудования для разведки, добычи, транспортировки, хранения и реализации нефти, газа и продуктов их переработки. Нормативные документы. Главный редактор — президент Российского союза производителей нефтегазового оборудования РОМАНИХИН А.В.
- Подписной индекс по каталогу "Роспечать" — 81953
- Подписной индекс по каталогу "Пресса России" — 39301

6. СТРОИТЕЛЬНАЯ ПРОМЫШЛЕННОСТЬ

Ежемесячный экспертно-аналитический и научно-технический журнал, 56 страниц, 1,650 руб./экз.
Для руководителей строительных предприятий. Инвестиционные проекты, инновационные технологии. Организация и финансирование строительства, современные строительные технологии, материалы и машины, нормативные документы. Главный редактор — президент Российской инженерной академии, член-корр. РАН ГУСЕВ Б.В.
- Подписной индекс по каталогу "Роспечать" — 81583
- Подписной индекс по каталогу "Пресса России" — 41443

7. ВООРУЖЕНИЕ. ПОЛИТИКА. КОНВЕРСИЯ

Информационно-аналитический и научно-технический журнал, 1 раз в 2 месяца, 48 страниц, 990 руб./экз.
Геополитика и безопасность России, вооружение и военная техника, конверсия и новейшие технологии. Главный редактор — первый вице-президент Российской академии ракетных и артиллерийских наук, академик РАРАН ПАНОВ В.В.
- Подписной индекс по каталогу "Роспечать" — 48926
- Подписной индекс по каталогу "Пресса России" — 40628

Справки по телефону: (095) 151-51-57, (095) 518-14-51 или по адресу электронной почты: litera2000@mail.ru

Международный научно-практический журнал «Нейронауки». Рукописи и иллюстрации не возвращаются. При перепечатке материалов согласование с редакцией журнала обязательно. За содержание рекламных публикаций ответственность несет рекламодатель.

Журнал зарегистрирован в Минпечати РФ. Адрес издательства: 125315, Москва, а/я 9. e-mail: litera2000@mail.ru. Тел./факс (095) 518-14-51.
Сдано в набор 18.04.2005 года. Подписано в печать 28.04.2005 года. Формат 60x90/8. Условных печатных листов 8. Тираж 400 экз. Заказ 59.
Отпечатано в типографии редакционно-издательской группы ГУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва, ул. Балтийская, 8. Тел. (095) 151-51-57.

© Российское нейробиологическое общество — концепция и научные материалы журнала «Нейронауки».
© ООО «Издательство «Гениус» — журнал «Нейронауки».

Official Journal of The Russian Neuroscience Society and The Russian Society for Biopsychiatry
Publisher: Genius Ltd. Publishing House, Moscow, Russia Address: Moscow, Russia, Baltiyskaya Street, 8

© The Russian Journal of Neuroscience, Genius Ltd
© Scientific materials and general concepts, The Russian Neuroscience Society