

Калуев А.В. к.б.н., PhD, Национальный институт психического здоровья, Бетесда, США	Главный редактор
Буриков А.А. д.б.н. проф., зав. каф. общей биологии, Ростовский государственный педагогический университет, Ростов-на-Дону	Заместители главного редактора
Сидоров П.И. д.м.н. проф. академик РАМН, ректор Северного государственного медицинского университета, Архангельск	Ответственный секретарь
Зиневич Н.А. Вашингтон, США	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	
Нейроиммунофизиология	
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., PhD, Национальный институт здоровья, Национальный институт психического здоровья, Бетесда, США	
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 био психиатрии, 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	
Чепурнов С.А. д.б.н. проф., биологический факультет, МГУ, Москва	
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

4(6)—2006

Содержание номера

Биологическая психиатрия

Розанов В.А., Мидько А.А.
Системный липидный обмен и суицидальное поведение 3

Нейрогенетика поведения

Калуев А.В.
*Анализ грумминга в нейробиологических исследованиях:
нейрогенетика, нейрофармакология
и экспериментальные модели стресса* 14

Клиническая неврология

Гизатулина Л.А., Пузин М.Н., Круговых Н.Ф.
*Диагностическая значимость неврологических симптомов
артериальной гипотензии.* 19

Дискуссия

Антипин И.И.
*Комментарий по поводу статьи В.Л. Козловского и И.В. Прахье
"Стойкие нарушения поведения у мышей, вызванные
поочередными введениями фенамина и галоперидола"* 25

Калуев А.В.
*К вопросу об экспериментальном моделировании
психотических расстройств
(комментарий к статье В.Л. Козловского и И.В. Прахье).* 27

Козловский В.Л.
*Письмо в редакцию:
ответ на письмо И.И. Антипина и комментарий А.В. Калужева
к статье "Стойкие нарушения поведения у мышей,
вызванные поочередными введениями фенамина и галоперидола"* . . . 30

Кудрявцева Н.Н., Августининович Д.Ф.
*Молекулярные механизмы социального поведения:
комментарии к статье Berton et al., 2006* 33

Емельяненко К.О.
*Роль мозгового фактора роста нервов
в патогенезе тревоги и депрессии
(комментарий к статье O. Berton et al., Science, 2006)* 36

Юбилей

Юрий Федотович Пастухов (к 70- летию со дня рождения) 39

Информация

*Аспирантские позиции ЕС Марии Кюри
по изучению болезни Альцгеймера* 42

*10-я Международная конференция по нейронаукам
и биологической психиатрии "Стресс и поведение"* 43

*Международная школа по картированию мозга
(Сербия, 23—30 сентября 2006 г.)* 46

Российское нейробиологическое общество (РНО) 47

Российское общество биопсихиатрии (РОБП) 47

Правила оформления статей в журнал "Нейронауки" 48

Editorial Board

Editor-in-Chief

Allan V. Kalueff

PhD, National Institute of Mental Health, Bethesda (USA)

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

Washington (USA)

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)

Neuroimmunophysiology

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, National Institute of Health,
National Institute of Mental Health, Bethesda (USA)

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. Verbitsky

PhD, Neurocybernetics Research Institute (Russia)

Evolutionary Neuroscience

Tatyana N. Sollertinskaya

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

Epileptology

Sergey A. Chepurinov

Prof., PhD, DSci, Biology faculty,
Moscow State University (Russia)

Yana V. Kyrylenko

MD, Psychiatry Clinic Bremen (Germany)

Clinical Neurology

Yuriy V. Grachev

PhD, MD, Institute of General Pathology
and Pathophysiology (Russia)

History of Neuroscience

Yuriy P. Golikov

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

4(6)—2006

Content

Biological Psychiatry

Rozanov V.A., Mid'ko A.A.

Lipid metabolism and suicidal behavior. 3

Behavioural Neurogenetics

Kalueff A.V.

*Analysis of grooming in neurobiological research:
neurogenetics, neuropharmacology
and experimental models of stress* 14

Clinical Neurology

Gizatulina L.A., Puzin M.N., Krougovikh N.F.

*Significance of neurological symptoms
in diagnostic of the arterial hypotension.* 19

Discussion

Antipin I.I.

*Comment on Kozlovsky and Prakhie
"Persistent behavioral disorders in mice caused
by alternating injections of amphetamine and haloperidol* 25

Kalueff A.V.

*On the problem of experimental modeling of psychoses
(comment on Kozlovsky, Prakhie, 2006)* 27

Kozlovskyy V.L.

*Letter to the Journal: reply of comments by I.I. Antipin
and commentary by A.V. Kalueff* 30

Kudryavtseva N.N., Avgustinovich D.F.

*Molecular mechanisms of social behavior:
comments to the paper of Berton et al., 2006.* 33

Emelyanenko K.O.

*Role of brain-derived neurotrophic factor
in pathogenesis of anxiety and depression
(comment on O. Berton et al., Science, 2006)* 36

Anniversaries

70 years to Professor Yuriy F. Pastukhov 39

Information

EU Marie Curie Ph.D. student positions 42

*10th Jubilee Multidisciplinary International Conference
of Neuroscience and Biological Psychiatry*

«Stress and Behavior» 43

*"Physiological modelling of MRI image formation"
(Serbia & Montenegro), September 23—30, 2006.* 46

The Russian Neuroscience Society (RNS). 47

The Russian Society for BioPsychiatry (RSBP) 47

Guidelines for Authors 48

Системный липидный обмен и суицидальное поведение

РОЗАНОВ В.А., МИДЬКО А.А.

Каф. клинической психологии Одесского национального университета им. И.И. Мечникова
Одесская областная клиническая психиатрическая больница №1, Одесса, Украина

В обзоре приводятся современные данные, указывающие на взаимосвязь обмена липидов и суицидального поведения. Обсуждаются возможные нейрогуморальные механизмы эффектов липидов и их метаболитов в ЦНС, а также их роль в патогенезе суицида, депрессии и других расстройствах мозга.

Ключевые слова: липиды, метаболизм, холестерол, суицид, депрессия

Медицинские психологи давно заметили, что склонность к отложению и депонированию жиров в организме сочетается с доброжелательностью, эмоциональной теплотой, жизнелюбием и устойчивостью к стрессам (в частности, к возникновению депрессии и тревоги). Наоборот, худощавые личности более склонны к депрессии, самоповреждающему поведению, и легче впадают в панику.

В современном обществе отношение к полноте опосредовано социальными стандартами красоты и здоровья. С того момента, как стало ясно, что при том уровне физической нагрузки, который характерен для цивилизованного человека, лишний вес является фактором риска болезней цивилизации, усилилось психологическое давление на "толстых". Накопление жира давно признано очевидной опасностью. Примерно 75% жителей Америки озабочены своим весом и принимают меры к его снижению [1], в школах Европы внедряются обучающие программы по правильному питанию.

Такое социально-психологическое давление особенно сильно отражается на молодой и неокрепшей психике. Для молодого возраста, склонного к максимализму, вообще характерно болезненное переживание своих внешних недостатков, истинных и мнимых. Недовольство своим внешним видом из-за чрезмерного накопления жира является распространенным психотравмирующим явлением среди подростков и молодых людей, особенно девушек. В патологических случаях приходится иметь дело с последствиями различных жестких диет и других приемов похудения, в том числе и в виде нервной анорексии. Интересно, что такие состояния часто сочетаются с суицидальными попытками [8] и требуют особенно больших усилий в плане психотерапевтической коррекции, причем далеко не всегда с положительным результатом.

Отдельной проблемой рационального питания и здорового образа жизни стал вопрос о содержании в пище холестерина (ХС). Этот вопрос актуализируется при достижении 40-летнего возраста и становится предметом озабоченности старшего поколения. Борьба с ХС приобрела характер национальных стратегий в странах Западного мира. Фармацевтическая промышленность, отвечая на запросы современности, предлагает широкий набор холестерол-снижающих препаратов, которые активно назначаются врачами. Возникает закономерный вопрос: что опаснее — лишний вес, или психологическое давление, связанное с его накоплением? Что страшнее — высокий ХС в крови или хронический стресс по поводу данного обстоятельства? И вообще, выигрывает ли человек от мер диетического и фармакологического характера (ведь ХС — важный мета-

болит нашего организма, предшественник половых гормонов и других, необходимых для нормальной жизнедеятельности компонентов)? Современная медицина, основанная на доказательствах, породила интересную дискуссию, в которой мы сделали попытку разобраться.

Внимание к обмену липидов (прежде всего к ХС) в связи с суицидальным поведением было обращено после нескольких находок при анализе смертности пациентов, принимавших холестерол-снижающие препараты с целью снижения риска инфаркта миокарда и мозгового инсульта [20, 58, 59]. Основным фактом, привлечшим внимание, было то, что, несмотря на снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, общего снижения смертности не наблюдалось. Это было связано с тем, что в ходе применения холестерол-снижающих препаратов выросла смертность от так называемых внешних причин — самоубийств и несчастных случаев. В частности, выяснилось, что у мужчин с низким уровнем ХС среди причин смерти самоубийство встречается намного чаще, чем у мужчин с нормальным или повышенным уровнем. Среди женщин эта тенденция не наблюдалась. Ряд авторов подтвердили эти наблюдения, причем было отмечено, что если речь идет только о диетических мерах, то повышение смертности от внешних причин не наблюдается, в то время как именно прием холестерол-снижающих препаратов приводит к повышению уровня самоубийств [64, 73]. Многие авторы не подтвердили эти наблюдения или подвергали выводы исследований критике. Столь острый интерес к проблеме был связан с тем, что в условиях страховой медицины в западных странах миллионы людей получают статины (холестерол-снижающие препараты) как рекомендованные стандартами лечения средства, снижающие риск сердечно-сосудистых заболеваний. Характерным проявлением беспокойства стала статья Davey-Smith и Rekkonen [21] "Следует ли объявить мораторий на применение холестерол-снижающих препаратов?"

За годы после этих публикаций проведено большое количество наблюдений, посвященных проблеме взаимосвязи ХС и суицидального поведения, а также исследований, которые ставили вопросы гораздо шире, о связи поведения и психофизиологии человека с системным липидным метаболизмом, которые можно сегодня разделить на несколько групп:

1) рандомизированные клинические исследования эффективности холестерол-снижающих препаратов, их метаанализ и обсуждение;

2) эпидемиологические исследования (или наблюдения за когортами), в которых оценивается риск суицидальности

и другие поведенческие особенности у людей с низким, по сравнению с общей популяцией, уровнем ХС в крови;

3) исследования, в которых у лиц, совершивших суицидальные попытки и поступивших в соответствующие медицинские учреждения, чаще всего на фоне депрессии, оценивали содержание ХС или других липидных компонентов в крови в сравнении с теми, кто не проявлял суицидальных тенденций;

4) исследования, направленные на выявление, в более широком плане, роли липидных факторов крови в формировании некоторых особенностей поведения и психофизиологии, а также психопатологии (склонности к агрессии и насилию, депрессии, нарушениям когнитивных функций), в том числе, в плане выявления роли особенностей диеты;

5) исследования липидного обмена у больных с различными психическими расстройствами и проявлениями суицидальности;

6) исследования на животных.

Поскольку основным объектом исследований является уровень ХС, следует коротко остановиться на этом соединении с позиций физиологии человека. ХС является важнейшим метаболитом человеческого организма, физиологические функции его многообразны, он входит в состав биомембран, является источником синтеза желчных кислот, стероидных (глюкокортикоидных) и половых гормонов, является предшественником витамина Д₃. В организме взрослого человека по различным оценкам содержится около 140 г ХС. Условно весь ХС организма подразделяют на три пула: быстро обменивающийся пул (30 г), медленно обменивающийся пул (50 г) и очень медленно обменивающийся пул (60 г). К первому пулу относят ХС печени и других паренхиматозных органов, а также ХС кишечной стенки и плазмы крови. В крови ХС содержится в основном в составе низкой плотности (ЛПНП, до 70%) и высокой плотности (ЛПВП, до 30%). Скорость обновления этого пула составляет примерно 30 суток, т.е. 1 г в сутки. Самый медленно обменивающийся пул — это ХС нервной и соединительной ткани. Скорость обновления ХС в белом веществе мозга исчисляется годами. За сутки в организме человека около 500 мг ХС окисляется в желчные кислоты, примерно такое же количество экскретируется с фекалиями, около 100 мг удаляется из организма вместе со слущивающимся эпителием кожи и секретом сальных желез, и чуть меньше 100 мг идет на синтез различных гормонов. Таким образом, суточный расход ХС составляет примерно 1200 мг, и он черпается из быстро обменивающегося пула. В соответствии с этим, организм для восполнения потерь синтезирует в сутки около 800 мг ХС, остальные 400 мг поступают в составе пищи. Последняя цифра сильно варьирует в зависимости от диеты. Концентрация ХС в крови регулируется скоростью его биосинтеза, поступлением с пищей, быстротой перехода в клетки и ткани. Всасывание и метаболизм ХС находится под контролем гипоталамических пептидов (галанина, опиоидных пептидов) и альдостерона. Биосинтез ХС включает длинную цепь реакций и зависит от активности ключевого регулируемого фермента гидроксиметил-глутарил-КоА-синтетазы, активность этого фермента подвержена суточным колебаниям (максимум приходится на полночь, минимум — на утренние часы). Синтез ХС усиливается при воздействии ионизирующей радиации, при введении инсулина и тиреоидных гормонов, а также при гипопаратиреозе. Торможение

синтеза наблюдается при голодании, тиреозектомии, а также при введении глюкагона и глюкокортикоидов. Замечено, что большие дозы никотиновой кислоты также тормозят синтез ХС. Важным механизмом является эстерификация ХС в составе ЛПВП под влиянием холестерол-ацилтрансферазы, секретируемой печенью. Благодаря этому ограничивается повреждающее влияние свободного ХС на клеточные мембраны. Нормальным считается содержание общего ХС в крови у взрослых от 3,63 до 6,48 ммоль/л, наиболее приемлемым уровнем считается 5,2 ммоль/л (при этом в руководствах по клинической биохимии серьезно обсуждается только роль гиперхолестеринемии, в то время как неблагоприятное значение гипохолестеринемии рассматривается только как сопутствующее проявление при тяжелых дистрофиях и злокачественных заболеваниях) [3, 4].

Изучение связи между такими, казалось бы, не имеющими отношения к поведению процессами, как липидный обмен, представляет большой теоретический и практический интерес. За последние 20 лет суицидальное поведение рассматривается как самостоятельная форма поведения, а не только как осложнение депрессии или других психических расстройств, и изучение нейробиологических механизмов такого поведения идет весьма активно. Говоря о наиболее изученных биохимических процессах, имеющих отношение к суицидальному поведению, следует отметить, прежде всего, дефицит серотонинергических процессов в префронтальной коре (особенно в случае самоубийств на почве депрессивных состояний), нарушения взаиморегуляции звеньев гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (особенно в случаях стрессовых ситуаций), нарушения норадреналиновой системы в определенных структурах мозга, что может быть основной ненормально выраженных реакций на стрессовые стимулы [5, 49, 54–56]. Наиболее известной и продуктивной междисциплинарной моделью самоубийства является психосоциальная модель Дануты Вассерман, учитывающая, в том числе, генетические и биохимические аспекты проблемы [8, 79]. Ни одно из направлений генетических или биохимических исследований суицидального поведения до последнего времени не давали оснований связывать суицидальное поведение с системным липидным обменом. Все внимание было сконцентрировано на перечисленных системах мозга и нейроэндокринной регуляции процессов, связанных со стрессом. Подробнее с проблемой генетики и нейробиологии самоубийств можно ознакомиться также в наших обзорах [6, 7].

Как уже было отмечено, толчком к обсуждению вопроса о роли холестерина (а в последующем и других липидов) в суицидальности, послужили рандомизированные клинические исследования эффективности статинов — холестерол-снижающих препаратов, механизм действия которых связан с ингибированием ключевого фермента биосинтеза холестерина — гидроксиметил-глутарил-КоА-синтетазы. В этих исследованиях специально вопрос о связи уровня ХС в крови с частотой самоубийств или несчастных случаев не ставился, он появился как побочный результат исследований. Многие работы из этой группы, анализируя уже полученные данные, либо обсуждают возможные негативные последствия применения статинов, либо критикуют саму постановку вопроса. Так, в работе Carurso A. [18] подчеркивается, что, несмотря на снижение смертности от коронарной недостаточности на

20—30%, общего снижения смертности не наблюдается, а в некоторых исследованиях даже отмечен ее рост, что ставит под сомнение целесообразность данной терапии. В этом же ключе проблема обсуждается в работе Santiago J.M., Dalen J.E. [70], в которой авторы признают рост смертности от внешних причин, однако считают, что поскольку связь между ХС, суицидальным поведением и изменениями серотониновой системы не обнаружена, считать снижение уровня ХС причиной роста самоубийств преждевременно. В работе Ong H.T. [62] рост агрессивного поведения как причина, из-за которой невозможно снизить общую смертность при использовании холестерол-снижающих программ, рассматривается как установленный факт, не подлежащий сомнению. Некоторые авторы пытаются установить безопасные рамки для снижения уровня ХС. Так, Fernandez-Cruz A. [27] считает, что снижение уровня ХС менее чем на 10% не приводит к росту суицидального риска, в то время как снижение на более чем 10% повышает риск суицида на 22%. В работе La Rosa J.C. [47] повышение суицидального риска при приеме статинов не выявлено.

В ряде исследований ставится задача проследить связь между приемом статинов и изменениями в когнитивной сфере, настроении и поведении пациентов. Так, Wardle J. et al. [78] в рандомизированном и плацебо-контролируемом исследовании сравнивали состояние аффективной сферы у лиц, принимавших симвастатин или плацебо. Результаты (наблюдение велось в течение более чем 3 лет) свидетельствуют об отсутствии каких-либо неблагоприятных изменений в настроении и поведении пациентов, принимавших статины. В исследовании Yang C.-C. et al. [81] задача решалась противоположным способом: у лиц с впервые диагностированной депрессией (458 случаев) или с суицидальными попытками (105 случаев) выясняли наличие приема холестерол-снижающих препаратов. Контролем служили 4-кратное число лиц того же возраста и пола. Результаты работы свидетельствуют о том, что прием препаратов не приводит к повышению риска самоубийств или к развитию депрессии. Более того, авторы считают, что лица, принимающие данные препараты, имеют меньшие шансы заболеть депрессией, поскольку качество их жизни улучшается в связи с осознанием снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний. Такие неоднозначные результаты требуют дальнейших исследований, в которых бы оценивались, в первую очередь эффекты, не касающиеся непосредственно сердечно-сосудистой системы. В целом можно полагать, что дискуссия будет продолжена, фармацевтическая промышленность будет продолжать давление, отстаивая безопасность статинов (на сегодня статины — одни из самых широко назначаемых препаратов в США, в финансовом выражении это — рынок оборотом в миллиарды долларов), различные авторы будут представлять все новые данные, которые, не исключено, закончатся тем, что протоколы применения статинов будут дополнены протоколами применения антидепрессантов.

Значительная часть работ, посвященных проблеме ХС и его связи с суицидальным поведением, представляет собой эпидемиологические исследования. В обзоре Mitten-dorfer E. и Wasserman D., опубликованном в 2000 г. [57], авторы приводят данные о 5 крупных когортных исследованиях и одном метанализе, оценивающем 19 исследований, в которых на вопрос о связи сниженного уровня ХС с суицидальностью дан положительный ответ, и примерно о таком же количестве исследований, в которых эта связь отвергается. Мы упомянем наиболее важные из этих работ, а также рассмотрим новые публикации, не вошедшие в цитируемый обзор. Так, Lindberg G. et al. [51] в Швеции провел наблюдение за 26 693 мужчинами и 27 692 женщинами и нашел, что относительный риск самоубийства у мужчин со сниженным ХС составляет 4,2 по сравнению с таковыми с высоким холестерином, у женщин различий в риске выявлено не было. Следует, впрочем, отметить, что границей для сниженного уровня в данной работе были значения 5,38 ммоль/л, что в принципе составляет нормальные значения ХС в крови. В "Парижском проспективном исследовании" под наблюдением в течение 17 лет находились 6393 мужчин в возрасте 43—52 лет, каждый наблюдаемый прошел не менее 3 измерений уровня ХС в крови [85]. За период наблюдения покончили с собой 32 чел, рассчитан относительный риск самоубийств у мужчин в возрасте 43—53 лет со сниженным уровнем ХС в крови ($<4,78$ ммоль/л), который составил 3,16; те, чей уровень ХС снижался в среднем на 0,13 ммоль/л в год, также имели повышенный риск по сравнению с теми, чей ХС оставался стабильным. Наибольшая когорта (350 977 мужчин) обследована Neaton J.D. et al. [61]. Авторы нашли небольшой (1,6), но достоверно повышенный относительный риск самоубийств у тех, у кого в крови уровень ХС был ниже 4,14 ммоль/л. Исследования эпидемиологического плана подвергаются критике главным образом потому, что в них не учитываются социальные обстоятельства, образ жизни и состояние здоровья тех, кто покончил с собой. В более поздней работе Ellison L.F. et al. [23] из Канады, риск суицида у лиц с уровнем ХС в крови ниже 4,27 ммоль/л был в 6 раз выше, чем у лиц с уровнем выше 5,77 ммоль/л. В этой работе устранен такой недостаток, как недооценка социального статуса и наличия депрессии. Риск сохранялся в выборке после исключения за первые 5 лет наблюдения тех, кто был безработным или лечился от депрессии.

Как уже говорилось, в ряде исследований эти риски не были подтверждены. Более того, были и противоположные результаты. Tanskanen A. и Vartiainen E. [75], проанализировали данные 37 635 взрослых наблюдаемых из различных популяционных обследований в период 1972—1992 гг., за этот период среди них было выявлено 130 самоубийств совершенных агрессивными методами и 46 — неагрессивными, при этом авторы обнаружили положительную корреляцию между уровнем ХС в крови и склонностью к агрессивному самоубийству (куда авторы включили самоповешение, самопорезы, использование огнестрельного оружия, прыжки с высоты). Это практически единственная работа подобного типа, которая отстаивает противоположную точку зрения — чем больше ХС, тем больше самоубийств. Тем не менее, Ainiyet J. и Rybakowski J [9] довольно определенно формулируют позиции, согласно которым низкий уровень ХС в крови, как исходный, так и индуцированный диетой или фармаколо-

гическими воздействиями, связан с повышением риска насильственной смерти. Авторы также обращают внимание на склонность к агрессивному поведению на фоне сниженного ХС, а также указывают на соответствующие результаты на животных. Вероятно, наиболее близки к истине данные метаанализа, выполненного Lester D. [50], автор приходит к выводу, что лица, имеющие сниженный уровень ХС в крови, имеют небольшой, но статистически значимый прирост риска совершения самоубийства. Лица, совершившие попытку в прошлом, имеют пониженный уровень ХС, особенно если были использованы насильственные методы. Снижение ХС, однако, по данным этого анализа, не ведет к значительному повышению риска самоубийства.

Безусловный интерес представляет поиск связи между уровнем ХС, суицидальными попытками и проявлениями депрессии, поскольку аффективные расстройства являются основным фактором риска самоубийства. Имеются данные, что пациенты с депрессией имеют в крови более низкий по сравнению с контролем уровень эстерифицированного ХС. У мужчин в крови в состоянии депрессии и при наличии истории суицидальных попыток наблюдается достоверно более низкий уровень ЛПВП [53]. У пациентов с депрессией (рекуррентное депрессивное расстройство) уровень общего ХС и ЛПНП в крови снижен [66]. Уровни ХС ниже 4,14 ммоль/л и ЛПНП ниже 2,59 ммоль/л были выявлены только у лиц, совершивших попытку или со стойкими суицидальными мыслями. Найдена корреляция между низким уровнем ХС и выраженностью депрессии и суицидальных мыслей. Во время ремиссии уровень липидов в крови значительно повышался, однако различия между подгруппами (имевшими и не имевшими попытки и устойчивые мысли) сохранялось. Авторы считают, что сниженный уровень холестерина — стабильная черта пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством, возможно, связанная с их аутоагрессивными тенденциями. Аналогичные данные приводит Sarchiapone M. et al. [71], в данной работе сравнивали 120 пациентов, поступивших в психиатрическую клинику по поводу суицидальных попыток, совершенных путем самоотравления лекарственными препаратами, с 120 здоровыми людьми. Обнаружено значительное и достоверное снижение уровня ХС в крови лиц совершивших попытку, среднее значение составило 4,42 ммоль/л, против 5,07 в контроле. По нашим данным, среди молодых солдат, совершивших серьезные попытки самоубийства и поступивших на психиатрическую экспертизу, у 70% наблюдается снижение в крови уровня ХС по сравнению с физиологической возрастной нормой [67]. При этом у них отмечалась также повышенная чувствительность к оксидативному стрессу (повышение исходного и индуцированного уровня маркеров перекисного окисления липидов). В то же время, в работе Almeida-Montes L.G. et al. [10] среди 33 пациентов с депрессивным эпизодом (15 из которых совершили попытки самоубийства) не найдено различий в содержании общего ХС, липопротеидов низкой и высокой плотности и уровня триглицеридов у совершивших и не совершавших попыток. В то же время, наличие попытки сочеталось со сниженным уровнем сывороточного серотонина и триптофана. При оценке показателей крови в связи с диагнозами биполярного расстройства и униполярной депрессии, авторы не выявили различий в содержании ХС, в целом уровень ХС оказался

ниже у больных с чистой маниакальной или депрессивной фазой, чем у больных со смешанной фазой (среди страдающих биполярным расстройством), у маниакальных больных уровень ХС оказался ниже, чем у депрессивных [32]. Авторы приходят к выводу, что уровень ХС — состояние, а не присущая данному организму черта, его концентрация меняется в связи с психоэмоциональным состоянием. В оригинальной работе, выполненной в Тайване, все пациенты с биполярным аффективным расстройством I типа были прослежены в течение 10 лет, за этот период 43 человека покончили с собой. Их биохимические данные, хранившиеся в базах данных, сравнивались с данными оставшихся в живых пациентов, соответствующих по возрасту и полу, при этом не было найдено различий в содержании ХС и глюкозы в крови [76]. В другой работе с "отрицательным результатом" из 322 пациентов с депрессивным эпизодом примерно половина имела повышенный уровень ХС в крови ($6,17 \pm 0,86$ ммоль/л), в то время как вторая половина — нормальный ($4,41 \pm 0,57$ ммоль/л), вполне естественно, среди первых оказалось достоверно больше лиц пожилого возраста. Все пациенты получали антидепрессант флуоксетин (20 мг в сутки) в течение 8 недель, по истечении которых выяснилось, что депрессия у пациентов с повышенным уровнем ХС значительно хуже поддавалась терапии [72]. Авторы делают вывод о том, что повышенный уровень ХС в крови каким-то образом связан с отсутствием терапевтического эффекта блокаторов обратного захвата серотонина, хотя на самом деле эта связь может быть вторичной.

Работы подобного рода открыты для критики с нескольких позиций. Основное возражение заключается в том, что в данном случае "перепутаны" между собой причина и следствие. Известно, что потеря интереса к жизни, в том числе, снижение аппетита, является одним из наиболее частых симптомов депрессии, которая, в свою очередь, часто сочетается с суицидальными попытками и мыслями. Вполне вероятно, что снижение ХС в крови депрессивных пациентов связано с тем, что они меньше едят. Это замечание справедливо как для случаев впервые выявленной депрессии или суицидальной попытки, так и для случаев впервые выявленного сниженного уровня ХС в крови. Многие работы учитывают это. Так, в Нидерландах, основываясь на данных национального скринингового исследования уровня ХС в крови в 1990—1991 гг., выявляли мужчин среднего возраста с уровнем ХС $< 4,5$ ммоль/л. После повторного измерения через 3 года в составе группы оставили только тех, у кого данный показатель не изменился. Все испытуемые ответили на вопросы шкалы тревожности Спилберга, шкалы агрессии Басса—Дарки, шкалы депрессии Бека и шкалы импульсивности Айзенка. Выявлено, что мужчины с низкими значениями ХС в крови имели достоверно более выраженные проявления депрессии, но не агрессии, тревоги или импульсивности, по сравнению с контрольной группой, соответствующей по возрасту и, самое главное, по таким показателям, как калорийность диеты, потребление алкоголя и наличие хронических заболеваний [74].

Многие авторы считают естественные условия, лишенные фармакологического воздействия и не носящие хронического характера, наиболее приемлемыми для выявления связи между ХС, другими липидами крови и поведением. К таким относится послеродовая депрессия у женщин, которая также часто сочетается со снижением

уровня ХС. Это осложнение послеродового периода, затрагивающее эмоциональную сферу, является довольно распространенным (до 10% среди женщин-родильниц в Западном мире), его происхождение, безусловно, связано с психологической нагрузкой (возникает иногда до родов, а также у женщин, которые берут на воспитание приемных младенцев). Транскультуральный анализ этого расстройства свидетельствует о его всеобщей распространенности (с некоторыми отличиями в странах Востока — там оно во много раз чаще встречается у женщин, родивших мальчиков) и говорит в пользу наличия биологических механизмов в его патогенезе, в основном эндокринного характера [34]. В работе Ploesckinger B. et al. [65] на основании наблюдений за 22 женщинами-родильницами с послеродовой депрессией показано, что исходный ХС (за 2 недели до родов) никак не был связан с аффективными проявлениями, в то время как степень послеродового снижения уровня ХС в крови (на 1—4 день после родов) сильно коррелировала с выраженностью депрессии. Этот эффект сохранялся при контроле изменений уровня прогестерона. При таком состоянии, как *anorexia nervosa*, которое представляет своеобразную патологическую модель диетарного неблагополучия, показано, что у 74 пациентов перед началом восстановительного питания уровень ХС в крови был ниже у тех, кто совершал суицидальные попытки, сообщал о суицидальных мыслях или совершал иные импульсивные самоповреждающие действия [26].

Самоубийство является частым осложнением при различных психических расстройствах. В ряде работ авторы исследовали содержание ХС и других липидов в крови пациентов психиатрических больниц, прежде всего в связи наличием суицидальных попыток или тенденций. Отмечается, что нарушения уровня ХС имеет место при различных психических заболеваниях, не только при проявлениях суицидальности, при этом авторы обращают внимание на то, что особенности липидного обмена при различных психических расстройствах очень плохо изучены [14]. Однако Rybakowski J. et al. [69] у 143 пациентов психиатрической клиники, среди которых были больные шизофренией, эндогенными депрессиями и маниями выявил снижение уровня общего ХС, ХС в составе ЛПВП и ЛПНП, триглицеридов и общих липидов только у тех из них, кто имел стойкие суицидальные установки. В работе Golier J.A. et al. [35] на довольно большом материале (650 пациентов) с учетом всех приводящих медицинских и социоэкономических факторов убедительно продемонстрировано, что имеется связь между уровнем ХС в крови и частотой попыток самоубийства у мужчин, но не у женщин. Следует отметить, что во многих работах зависимость просматривается только у мужчин. В то же время, есть работы, посвященные исключительно женщинам, причем зависимость также выявляется. В работе Guillem E. et al. [40] среди пациентов психиатрической клиники корреляция между снижением ХС в крови ($4,71 \pm 0,83$ против $5,52 \pm 1,36$ ммоль/л) и наличием суицидальной попытки наблюдалась только у женщин, но не у мужчин. Vevera J. et al. [77] сообщают, что женщины, совершившие насильственные попытки, имели достоверно более низкие уровни ХС, чем совершившие ненасильственные попытки, или не совершавшие попытки.

Ряд работ посвящен лицам, страдающим различными зависимостями. Употребление алкоголя связано с деста-

билизацией аффективной сферы и усилением тенденций к импульсивному и агрессивному поведению, многие авторы подчеркивают, что алкогольная проблема существенно усиливает суицидальные тенденции [33], алкоголизм — один из двух наиболее частых диагнозов, обнаруживаемых в случаях заверщенного суицида [79]. Gorwood P. [39] приводит данные, что сниженный уровень ХС может служить (наравне с некоторыми другими биохимическими показателями) в качестве маркера суицидального риска, хотя и неспецифического и с низкой предсказательной силой. Значение изменений уровня ХС обсуждается с позиций его возможного влияния на оборот серотонина. В то же время, среди зависимых от кокаина не выявлено существенной разницы в содержании ХС у тех, кто совершил попытку и кто ее не совершал, не найдено также взаимосвязи между уровнем ХС и импульсивностью по шкале Barrat Impulsivity Scale [68].

Самоубийство — сложное многофакторное явление. За ним стоят, в том числе, многообразные поведенческие и личностные особенности, такие как импульсивность, склонность к депрессии, повышенная агрессия или неспособность контролировать агрессивные импульсы, слабая устойчивость к стрессам, неумение справляться с жизненными трудностями, т.е. определенные особенности когнитивной сферы. В ряде исследований авторы обращались к этим вопросам. В работе Garland M. et al. [31] 100 пациентов, последовательно поступивших в клинику по поводу суицидальной попытки, были обследованы на предмет содержания общего ХС в крови, а также ответили на опросники для выявления импульсивности, выраженности депрессии и суицидальных тенденций. В качестве контроля служили здоровые люди и пациенты психиатрической клиники. Помимо выявленного достоверно более низкого уровня ХС в крови, найдена сильная отрицательная корреляция между уровнем ХС и импульсивностью, но не депрессией или суицидальными тенденциями. В работе Zhang J. et al. [82] исследовались характеристики кратковременной памяти, а также скорость видеомоторной реакции у 4110 взрослых в связи с уровнем общего ХС и липопротеидных субфракций ХС. Выявлено, что после контроля социодемографических показателей, калорийности диеты, факторов риска цереброваскулярных заболеваний, мужчины со сниженным уровнем ХС отличаются снижением скорости видеомоторной реакции.

Накапливаются данные о том, что естественный низкий или фармакологически сниженный уровень ХС в крови связан с повышенной смертностью не только вследствие самоубийств, но и в связи с травмами и несчастными случаями [20, 43, 46]. Это заставляет еще раз обратить внимание на наличие отклонений в поведении, в частности, на проявления агрессии и импульсивности. Все вместе это рассматривается как проявление рискованного поведения, имеющего много общих компонентов с самоповреждающим поведением, а также некоторым образом связанного с антисоциальным поведением. Ряд исследований подтверждают наличие такой связи. Так, в работе Zhang J. et al. [83] авторы обращают внимание на то, что диетологические ограничения в последнее время распространяются и на детей. В работе измеряли уровень ХС в крови 4852 детей в возрасте от 6 до 16 лет в период с 1988 по 1994 гг. и обнаружили, что среди детей со сниженным уровнем ХС в крови частота случаев исключения из школы или временного отстранения от занятий

выше в 3 раза по сравнению с остальными детьми. Эти же авторы отмечают, однако, что если речь идет не о содержании липидов в крови, а о суточном потреблении в составе диеты, то общее потребление липидов никак не связано с психосоциальным функционированием и интеллектуальным развитием, в то время как повышение потребления непосредственно ХС сопровождается некоторым снижением успешности по интеллектуальным тестам [84]. В работе Fawkes F.G. et al. [29] на основании обследования 1592 лиц обоего пола в возрасте 55–74 лет авторы нашли, что низкий уровень ХС в крови у мужчин не был связан с проявлениями агрессии, однако наблюдалась связь с таким проявлением, как очернительское отношение к посторонним со стороны женщин. В то же время, общий уровень триглицеридов оказался тесно связанным, особенно среди мужчин, с недружественными действиями и стремлением к доминированию. В интересной работе Golomb B. et al. [38] внимание обращено на криминальное поведение. Авторы воспользовались данными обследования 79 777 чел. в Швеции в связи с проектом по оценке состояния здоровья населения и проследили данные приводов в полицию или арестов в связи с преступлениями, связанными с насилием, для данной когорты лиц. Во внимание принимались только лица, имевшие не менее двух контактов с полицией, для сравнения брались лица, соответствующие по возрасту, полу, образованию, социальному положению и уровню потребления алкоголя. Выявлено 100 чел, соответствующих критерию криминальности, после устранения всех искажающих результаты факторов, четко выявилась зависимость — у лиц с криминальным поведением наблюдался сниженный уровень ХС в крови. Беатрисс Голомб принадлежит также обзор, в котором во главу угла ставится проблема агрессии в связи с уровнем ХС и других липидов в крови [36]. Автор на основании применения 6 критериев причинно-следственной связи Хилла приходит к выводу о том, что в исследованиях различного типа выявлена статистически значимая связь между низким уровнем ХС в крови или снижением его исходного уровня и агрессивностью. Суицидальность в данном контексте рассматривается как аутоагрессия.

Ряд авторов полагают, что дело не столько в ХС, сколько в полиненасыщенных высших жирных кислотах (ВЖК) крови. Так, в работе Hibbeln J.R. et al. [41] приводятся данные, согласно которым у алкоголиков выявляется тесная корреляция между содержанием в крови полиненасыщенных ВЖК, уровнем серотонина и его основного метаболита 5-ГИУК (5-гидрокси-индолуксусной кислоты) в спинномозговой жидкости (СМЖ), в то время как между ХС и показателями обмена серотонина связь отсутствует. Интерес к полиненасыщенным жирным кислотам вполне понятен. Они относятся к так называемым незаменимым ВЖК, поступающим в организм только с пищей. Известны их многообразные физиологические функции, роль в качестве предшественников эйкозаноидов (простагландинов и лейкотриенов), влияющих на свертываемость крови, тонус сосудов и состояние иммунной системы. Все это послужило основанием для их применения в качестве пищевых добавок, особенно ω -3 полиненасыщенных ВЖК, в соответствии с положением первой двойной связи по отношению к углероду концевой метильной группы (линоленовая, арахидоновая, тимнодоновая кислоты). Полиненасыщен-

ные ВЖК могут быть как растительного, так и животного происхождения, например, ω -линоленовая кислота, присутствующая в растительных маслах, участвует в образовании арахидоновой кислоты, источником которой уже является мясо и печень, тимнодоновая кислота содержится в жире морских рыб. Некоторые авторы обращают внимание на то, что в странах с традиционно высоким потреблением морской рыбы (Испания, Португалия, Италия) низок уровень самоубийств. Впрочем, для этого могут быть и иные причины. Авторы работы [16] сообщают, что увеличение потребления ω -3 ВЖК в исследованиях на волонтерах снижает выраженность импульсивности и агрессии. Наоборот, сниженное потребление полиненасыщенных ВЖК, особенно ω -3, может быть фактором риска депрессии и суицида [17].

Разумеется, наибольший интерес представляет обсуждение существующих гипотез и концепций, объясняющих довольно странную связь между ХС, некоторыми другими липидами в крови и поведением. Следует отметить, что собственно биохимическая (метаболическая) связь между обменом ХС и серотонина, роль которого в формировании суицидальности более или менее определена, на сегодня не вполне понятна. Однако одна из первых гипотез касалась как раз серотонинового обмена. Одним из первых Engelberg H. [24] высказал простое предположение, что степень накопления ХС в синапсомембранных мембранах может сказываться на количестве серотониновых рецепторов. При снижении содержания ХС в мембранах, согласно его предположению, число рецепторов снижается, что сопровождается нарушением контроля за агрессивными стимулами и депрессией. По другой точке зрения, ХС в мембранах модулирует рецепторы, но не изменяет количество серотониновых рецепторов [15]. В то же время, Engstrom G. et al. [25] не нашли взаимосвязи между уровнем 5-ГИУК в СМЖ (основного метаболита серотонина, маркера интенсивности его оборота) и содержанием ХС в крови у лиц, совершавших суицидальные попытки. Если все же принять гипотезу об изменении содержания ХС в синапсомембранных мембранах, то следует иметь в виду, что такие изменения могут возникать только на фоне достаточно длительной гипохолестеремии, учитывая что пул ХС в нервной ткани является самым медленно обменивающимся. При этом нам представляется, что речь может идти не столько об изменении числа рецепторов серотонина (и других нейромедиаторов), сколько об изменениях жидкокристаллического состояния плазматических мембран нейроцитов. Согласно нашему предположению, такие фазовые переходы могут повлечь за собой степень экспонирования рецепторов нейромедиаторов (в том числе, серотонина) в мембране, а отсюда — изменение их чувствительности и аффинитета к лигандам.

Большинство авторов сходятся в том, что изменения уровня ХС в крови в результате пока неясного по механизму воздействия на биохимические процессы в мозге оказывают влияние на поведение и настроение людей, причем риск суицида определенно повышается при низких значениях ХС в крови. Существует большое количество функциональных гипотез о роли ХС и других липидов в формировании суицидальности и депрессии [57]. Первый вопрос, который возникает — какова роль диеты. Известно, что пищевое поведение тесно связано с настроением, поэтому одним из простых объяснений может

быть то, что депрессия влечет за собой снижение аппетита, уменьшение потребления жиров и ХС в том числе. С другой стороны, возможно, что снижение уровня ХС вследствие ограничений в диете, алиментарной недостаточности, приверженности к холестерол-снижающим препаратам служит причиной нарушений настроения и формирования депрессии — шага на пути к суициду. Следует подчеркнуть, что связь между голоданием и уровнем ХС не является механистически простой, часто при голодании, на его разных стадиях выявляются повышенные уровни ХС в крови, вероятно, в силу компенсаторной мобилизации быстро обменивающегося депо. Одна из наиболее привлекательных функциональных гипотез гласит, что биохимические стимулы (возможно, реализуемые через серотонинергическую систему, ответственную в том числе за аппетит и пищевое поведение), обусловленные снижением уровня такого важного показателя нормального питания, как ХС крови, влекут за собой рисковое поведение, направленное на поиск источников пищи, или депрессию как проявление фрустрации [43]. Иными словами, ХС крови является важным биологическим сигналом для организма о степени пищевого неблагополучия, толкая к активным действиям, таким как поиск пищи, охота и добыча жертвы, что сопряжено с опасностью, риском и агрессией. Здесь просматривается некая аналогия с уровнем глюкозы, который также является важным сигналом и влияет на поведение (снижение уровня глюкозы, как известно, сопровождается раздражением, головной болью, ухудшением настроения, вспышками агрессии). Разница в том, что все изменения уровня глюкозы являются более быстрыми и легко обратимыми.

Все, что касается диеты и пищевого поведения, может быть экспериментально проверено. Kaplan J.R. et al. [42] экспериментировали на нечеловекообразных обезьянах, скармливая им полноценную диету и диету с пониженным содержанием жиров и ХС. Манипуляции с диетой приводили к достоверным различиям в содержании ХС и ЛПВП в крови обезьян, при этом животные, получавшие ограниченную диету, проявляли более высокую агрессию. В этом, впрочем, не ничего удивительного, однако авторам удалось продемонстрировать снижение уровня 5-ГИУК в СМЖ животных после кормления обедненной ХС диетой, что говорит о снижении оборота серотонина в мозге [44]. При другом подходе пытались найти связь между метаболизмом серотонина и ХС при повышении его уровня в крови. Однако в экспериментах на песчанках повышение уровня ХС в крови в результате диеты до необычайно высоких цифр (более 20 ммоль/л) не сопровождалось сколько-нибудь значительными сдвигами гидроксилирования триптофана и содержания серотонина и 5-ГИУК ни в тканях мозга, ни в крови [28]. Таким образом, влияет только снижение уровня ХС. Важное замечание сделано Manfredini R. et al. [52], авторы считают, что нужно рассматривать постоянно низкий уровень ХС и быстрое снижение его уровня в крови как два отдельных феномена. Риск возникает тогда, когда, например, холестерол-снижающая терапия только начинается, и организм должен приспособливаться к новым биохимическим параметрам, впоследствии же, по мере адаптации, риск снижается. С этой точки зрения, результаты на животных и на людях очень хорошо укладываются в гипотезу о сигнальной роли ХС в крови и активизации охотничьего и конкурентного поведения перед угрозой голода. Не иск-

лючено, что именно временной фактор имеет значение, поэтому результаты многих исследований не совпадают, поскольку они недоучитывают значение временных рамок. В последних обзорах многие авторы обращают внимание не только на низкий ХС как таковой, но и на его снижение, как на самостоятельное явление [45].

В данном ключе следует обратить внимание на такой вопрос — что же представляет собой снижение ХС — состояние, обусловленное актуальной ситуацией или конституционную черту. Можно полагать, что и то и другое. Например, гиперхолестеролемию, как известно, может быть генетически обусловленным семейным заболеванием, относительно независимым от факторов внешней среды, и основной причиной раннего атеросклероза. Аналогично этому, можно предположить, что и гипохолестеролемию может быть генетически обусловленной чертой тех, кто больше склонен к депрессии. Kaplan J.R. et al. [43] считают, что эпидемиологические и экспериментальные данные о связи ХС и смерти от внешних причин может быть интерпретирована двумя способами, оба из которых имеют последствия для общественного здоровья:

1) низкий уровень ХС может быть маркером риска суицида или травматической смерти;

2) снижение уровня ХС может иметь негативные последствия для отдельных индивидов при определенных обстоятельствах.

Последнее может также быть связано с генетическими факторами, в данном случае мы, возможно, имеем дело с наследуемостью не поведенческого признака как такового, а повышенной чувствительности к определенному типу поведения при соответствующих условиях внешней среды. В одной из работ сделана попытка выявить генотипические особенности между индивидами, совершившими суицид и контрольной группой, по пяти аллелям, имеющим отношение к биосинтезу и транспорту ХС [48]. В данной небольшой выборке (145 суицидентов и 160 человек контрольной группы) никаких различий выявить не удалось, возможно, это связано с малой выборкой и другими типичными ограничениями, касающимися генетических исследований сложных поведенческих актов, авторы считают, что необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Продолжая тему конституционных черт и индивидуальной чувствительности, чрезвычайно интересно проанализировать ряд работ, появившихся в последнее время и посвященных возможной роли такого недавно изученного регулятора аппетита, массы тела и липидного обмена, как лептин. Лептин представляет собой пептидный гормон, выделяемый жировой тканью (в несколько меньших количествах — слизистой желудка и плацентой), рецепторы к лептину идентифицированы в нескольких гипоталамических ядрах, включая аркуатное ядро. Эти ядра продуцируют разнообразные нейротрансмиттеры, управляющие аппетитом и пищевым поведением — нейропептид Y, орексин, галапин, меланоцит-стимулирующий гормон (активирующие аппетит), а также холецистокинин, кокаин- и амфетамин-регулируемые транскрипты, бомбезин, уреокортин, серотонин (преимущественно снижающие аппетит). Высокий уровень лептина в крови (обычно связанный с состоянием насыщения питательными веществами и повышения массы тела вследствие отложения жира) тормозит дальнейшее отложение жиров в организме, стимулируя состояние отрицательного энер-

гетического баланса. Низкий уровень лептина — сигнал для активации поведенческих, гормональных и метаболических перестроек, направленных на усиленное питание и пополнение жировых запасов. В отличие от таких факторов, как уровень глюкозы в крови, температура тела, содержание аминокислот в плазме и уровень холецистокинина, лептин не оказывает немедленного влияния на аппетит, его концентрация не изменяется резко вслед за потреблением обильной пищи. Он действует в более широких временных рамках, его продукция контролируется на генном уровне. Таким образом, уровень и экспрессия генов, ответственных за синтез лептина отражает конституционную склонность к полноте. Открытие и выяснение деталей этого механизма объяснило давно известную вещь — многие тучные люди не в состоянии снизить свой вес даже с помощью весьма энергичных мер, точно так же, как многие худощавые индивидуумы не могут поправиться, что, казалось бы, сделать значительно проще. Все дело в лептине — он поддерживает гомеостаз [30]. С этих позиций случаи злокачественного ожирения являются не чем иным, как нарушением функций рецепторов к лептину (потери чувствительности, например) из-за чего возникает толерантность к нему. Интересно также, что лептин, по-видимому, имеет непосредственное отношение к процессу полового созревания и фертильности у женщин, контролируя гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось. Предполагается, что лептин как бы дает сигнал эндокринной системе о степени пищевой безопасности, при этом имеется в виду, что беременность имеет смысл лишь тогда, когда все пищевые ресурсы достаточны для ее вынашивания [63].

Исследование, посвященное сравнению лиц, совершавших и не совершавших попытки самоубийства, показало, что снижение уровня ХС в крови у самоубийц сочетается со снижением уровня лептина [11]. В другой работе Atmaca M. et al. [13] авторы обследовали 16 не получавших фармакотерапии больных шизофренией, среди которых были совершившие суицидальные попытки, и не совершавшие таковых, по сравнению с 16 здоровыми лицами. Несмотря на малую выборку, у пациентов были выявлены сниженные уровни ХС и лептина по сравнению со здоровыми. Среди пациентов те, кто совершил когда-либо попытки, имели более низкие уровни указанных факторов, степень снижения коррелировала с тяжестью попытки. Эти же авторы обследовали 16 пациентов с пограничным личностным расстройством в сравнении с 16 здоровыми лицами. Все пациенты ответили на вопросы шкалы импульсивности Баррата, шкалы агрессии Басса—Дарки, шкалы депрессии Гамильтона. Биохимические показатели крови брались натощак. Средние значения ХС и лептина в крови пациентов были достоверно ниже, чем у здоровых лиц, у пациентов с суицидальными мыслями или историей суицидальных попыток показатели были ниже, чем у тех, у кого мыслей и попыток не было. Найдена отрицательная корреляция между уровнями как холестерина, так и лептина, и импульсивностью и агрессией, но не с депрессией [12]. Таким образом, суицидальность сочетается не только с низким уровнем ХС, но и с низким уровнем лептина, состоянием, при котором вся жизненная стратегия организма направлена на восполнение энергетических запасов (охота, риск, конкурентное и агрессивное поведение, в том числе, убийство). Возникает простое предположение — на самом деле главным сиг-

нальным фактором является лептин, ХС — всего лишь "побочный продукт" в данной ситуации, просто в силу традиционности этого показателя он был выявлен первым. Вероятно, мы вскоре столкнемся с большим количеством работ, посвященных лептину и его связи с депрессией и суицидальностью. Пока, судя по доступным в поисковых системах данным, этим занимаются очень немногие исследователи, но вскоре ситуация может кардинально измениться. Нам удалось обнаружить еще одну работу по лептину. В работе Westling S. et al. [80] измеряли уровень лептина в СМЖ у 72 пациентов, поступивших в клинику по поводу суицидальной попытки. Они были разделены на две группы: с проявлениями большой депрессии и с другими диагнозами. Учитывалась также повторность попыток. Выявлено, что лептин в СМЖ у мужчин был значительно ниже, чем у женщин. Женщины с депрессией, несмотря на одинаковые росто-весовые индексы, имели достоверно более низкие уровни лептина в СМЖ по сравнению с женщинами, страдающими иными расстройствами. У мужчин данная зависимость не наблюдалась, различий между теми, кто имел одну или несколько попыток также выявлено не было. Авторы считают, что полученные данные могут пролить свет на патогенез так называемого метаболического синдрома, наблюдаемого у пациентов с депрессией.

Здесь, очевидно, следует остановиться на метаболическом синдроме при биполярной депрессии. Это состояние, описанное сравнительно недавно, характеризуется следующими основными компонентами:

- 1) ожирение;
- 2) толерантность к инсулину и гиперинсулинемия;
- 3) диабет 2 типа;
- 4) дислипидемия (гипертриглицеридемия, снижение ЛПВП и повышение ЛПНП;
- 5) гипертензия.

Метаболический синдром является следствием побочных эффектов психотропных препаратов, применяемых при длительном лечении биполярного расстройства [60]. Фармакологическое снижение уровня ХС в крови влечет за собой депрессию, лечение депрессии провоцирует дислипидемию. Авторы статьи Dukes и Helsing "Большая холестероловая карусель" еще в 1990 г. (т.е. до того, как появились данные о самоубийствах в связи с холестериноснижающими препаратами) писали: — "Не подлежит обсуждению, что при обнаружении высокого уровня холестерина в крови, например 7,5 ммоль/л и более, нужно принимать меры для снижения риска ишемической болезни сердца, однако чем менее выражен подъем, тем осторожнее должны быть действия. Имея в виду возможные проблемы, которые могут возникнуть, если уровень холестерина окажется слишком низким, следует признать правильным распространенное мнение, что уровень 5,2 ммоль/л — это тот чувствительный предел, ниже которого опускаться не следует. На самом деле мы не знаем, что произойдет в длительной перспективе при снижении ЛПНП-ХС, повышении ЛПВП-ХС, или при том и другом, и было бы удивительно, если бы все это не имело никакого значения" [22]. Можно сказать, что теперь мы это знаем.

Как уже говорилось, другой подход к объяснению наблюдаемых эффектов связан не столько с ХС, сколько с уровнем полиненасыщенных жирных кислот и модулируемыми ими процессами, особенно с состоянием иммунной системы и свободнорадикального окисления. В рабо-

те [53] авторы пытаются связать снижение в крови содержания ХС в составе ЛПВП у лиц с суицидальными наклонностями с признаками воспалительно-аутоиммунного процесса в организме, отраженного в профиле Т-лимфоцитов. Авторы считают, что причиной понижения уровня ХС в крови являются нарушения его транспорта в системе печень—кровь. В работе Colin A. et al. [19] все более широкое распространение депрессий связывают с изменением пищевого рациона в западных странах, когда

–3 ВЖК, содержащиеся в рыбе, дичи и овощах постепенно вытесняются –6 кислотами, содержащимися в злаковых маслах. Многие исследования при большой депрессии указывают на значительное снижение уровня

–3 ВЖК и на возрастание соотношения –3/ –6 ВЖК в плазме и мембранах эритроцитов. С этими находками сочетаются данные об активации воспалительной системы на фоне повышения уровня цитокинов (интерлейкины, интерферон) и эйкозаноидов (простагландин Е2) в крови пациентов с депрессией. Эти вещества стимулируют свободнорадикальное окисление биологических мембран и усиление катаболизма мембранных фосфолипидов. Авторы считают, что –3 ВЖК могут быть связаны с различными звеньями патогенеза депрессии, с одной стороны в связи с их непосредственным участием в регуляции текучести биомембран, что может оказывать влияние на различные звенья нейротрансмиссии, с другой стороны — в связи с упомянутой ролью прекурсоров цитокинов и эйкозаноидов. В свою очередь, антидепрессанты, по мнению авторов, могут снижать активность цитокинов и ингибировать циклооксигеназу. В качестве подтверждения этой гипотезы приводятся данные об эффективности

–3 жирных кислот в лечении депрессии, после их курсового применения наступала более длительная ремиссия, чем в контроле, не получавшем препарат. По сути — это альтернативная гипотеза, которая увязывает состояние биомембран и нейротрансмиссию прежде всего с жирными кислотами и обосновывает целесообразность их использования в клинике.

В целом результаты этих исследований открывают большие перспективы дальнейшего поиска (выяснение причинно-следственной связи, если таковая существует, между уровнем ХС и обменом серотонина, изучение всех аспектов динамики ХС и взаимосвязанных с ним видов обмена при стрессе и суицидальном поведении, оценка роли других факторов диеты, в частности, витаминов, антиоксидантов, анализ взаимосвязи между уровнем холестерина и уровнем синтезируемых из него гормонов при суицидальности — этот список можно продолжать). Несмотря на обилие данных, вопрос о причинно-следственной связи, по сути, остается открытым. Пока не выяснится конкретный биохимический или физиологический механизм, в силу которого снижение уровня ХС приводит к изменениям в поведении, будут возникать альтернативные гипотезы. Одной из таких гипотез может быть следующая: возможно, те, кто подвергается фармакологической коррекции уровня ХС или предпринимает слишком активные действия в плане диеты, проявляют нарциссические тенденции, которые коррелируют с суицидальностью. Вероятно те, кто слишком активно следует моде, стандартам и проявляет повышенную заботу о своем холестероле в крови, чем-то отличаются от тех, кто обо всем этом не задумывается. Они то и становятся жертвами суицидогенного действия статинов. Возмож-

но, те, кто реагирует на снижение уровня ХС депрессией или агрессией, имеют определенную наследственную предрасположенность, например, в виде личностных особенностей, тогда фармакологические или диетическое снижение ХС являются всего лишь провоцирующим фактором.

С другой стороны, "холестероловая гипотеза суицида" заставляет еще раз обратиться к роли внешних факторов в генезе суицида. Она также заставляет серьезно задуматься относительно целесообразности широких мер по ограничению холестерина в диете и уж тем более — фармакологических мер по целенаправленному снижению уровня холестерина, особенно с помощью препаратов, тормозящих начальные стадии синтеза этого важнейшего метаболита в организме. Снижение риска инфаркта при этом с лихвой компенсируется высоким риском суицида. Не следует забывать, что ХС — предшественник половых гормонов, поэтому повышение его уровня после 50 лет можно рассматривать как физиологическую реакцию компенсации. ХС — предшественник витамина Д3 (холекальциферола), относительно которого появилось много новых данных о его нейропротекторной антиоксидантной роли, влияния на иммунную систему и, что особенно важно — влияния на аффективную сферу. Недостаток витамина Д3 сопровождается депрессией, в то время как его введение улучшает настроение [2].

Несомненно, наряду с контролем высоких значений ХС в крови, клиницистам нужно рекомендовать обращать внимание на снижение ХС ниже определенных цифр (например, ниже 4,5 ммоль/л) в том плане, что следует повнимательнее присматриваться к эмоциональному состоянию таких пациентов. Врачи общей практики часто пренебрегают признаками депрессии, относя это за счет сниженного настроения в связи с основным соматическим заболеванием. Возможно, рекомендации по контролю сниженного уровня ХС помогут предотвратить часть самоубийств, поскольку связь между низким ХС в крови и самоубийством доказана клиническими данными.

Список литературы

1. Гиббс У. Ожирение: непомерно раздутая проблема // В мире науки. — 2005. — №9. — С. 43—47.
2. Калыев А.В., Туохимаа П. Нейростероид витамин Д и ЦНС // Вестн. Биол. Психиатрии (Эл. бюлл.). — 2003. — №10. — С. 9—13.
3. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. — СПб.: Питер Пресс, 1995. — 304 с.
4. Клиническая оценка лабораторных тестов / Под ред. Н.У.Тица. — М.: Медицина, 1986. — 480 с.
5. Розанов В.А., Моховиков А.Н., Вассерман Д. Нейробиологические основы суицидальности // Укр. Мед. Журн. — 1999. — №6. — С. 5—12.
6. Розанов В.А. Генетика суицидальности // Вестн. Биол. Психиатрии (Эл. бюлл.). — 2004. — №2 — С. 8—15.
7. Розанов В.А. Нейробиологические основы суицидального поведения // Вестн. Биол. Психиатрии (Эл. бюлл.). — 2004. — №6. — С. 20—30
8. Суицид — напрасная смерть / Д. Вассерман. — Мартин Дунни: Лондон, 2001. — 288 с.
9. Ainiyet J., Rybakovski J. Low concentrations of total cholesterol is a risk factor for suicidal and aggressive behavior // Psychiatr. Pol. — 1996. — Vol. 30. — P. 499—509.
10. Almeida-Montes L.G., Valles-Sanchez V., Moreno-Aguilar J. et al. Relation of serum cholesterol, lipid, serotonin and tryptophan levels to severity of depression and to suicide attempts // J. Psychiatry Neurosci. — 2000. — Vol. 25. — P. 371—377.
11. Atmaca M., Kuloglu M., Tezcan E. et al. Serum leptin and cholesterol values in suicide attempters // Neuropsychobiology. — 2002. — Vol. 45. — P. 124—127.

12. Atmaca M., Kuloglu M., Tezcan E. et al. Serum cholesterol and leptin level in patients with borderline personality disorder // *Neuropsychobiology*. — 2002. — Vol. 45. — P. 167–171.
13. Atmaca M., Kuloglu M., Tezcan E. et al. Serum leptin and cholesterol in schizophrenic patients with and without suicide attempts // *Acta Psychiatr. Scand.* — 2003. — Vol. 108. — P. 208–214.
14. Boston P.F., Dursun S.M., Reveley M.A. Cholesterol and mental disorder // *Br. J. Psychiatry*. — 1996. — Vol. 169. — P. 682–689.
15. Brunner J., Bronisch T. Neurobiological correlates of suicidal behavior // *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* — 1999. — Vol. 67. — P. 391–412.
16. Brunner J., Parhofer K.G., Schwandt P. et al. Cholesterol, omega-3 fatty acids and suicide risk: empirical evidence and pathophysiological hypotheses // *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* — 2001. — Vol. 69. — P. 460–467.
17. Brunner J., Parhofer K.G., Schwandt P. et al. Cholesterol, essential fatty acids, and suicide // *Pharmacopsychiatry*. — 2002. — Vol. 35. — P. 1–5.
18. Capurso A. Lipid metabolism and cardiovascular risk: should hypercholesterolemia be treated in the elderly? // *J. Hypertens. Suppl.* — 1992. — Vol. 10. — P. 65–68.
19. Colin A., Reggers J., Castronovo V. et al. Lipids, depression and suicide // *Encephale*. — 2003. — Vol. 29. — P. 49–58.
20. Cummings P., Psaty B.M. The association between cholesterol and death from suicide and injury // *Ann. Int. Med.* — 1994. — Vol. 120. — P. 848–855.
21. Davey-Smith G.D., Pekkanen J. Should there be a moratorium on the use of cholesterol-lowering drugs? // *B. M. J.* — 1992. — Vol. 304, №6824. — P. 431–434.
22. Dukes G., Helsing E. The great cholesterol carousel. In.: Side effects of drugs essays / Ed. M.N.G.Dukes. — Elsevier: Amsterdam, N.Y., Oxford, 1990. — P. 210–221.
23. Ellison L.F., Morrison H.I. Low serum cholesterol concentration and risk of suicide // *Epidemiology*. — 2001. — Vol. 12. — P. 168–172.
24. Engelberg H. Low serum cholesterol and suicide // *Lancet*. — 1992. — Vol. 339. — P. 727–729.
25. Engstrom G., Alsen M., Regnell G. et al. Serum lipids in suicide attempters // *Suicide and Life-Threat. Behav.* — 1995. — Vol. 25. — P. 393–400.
26. Favaro A., Caregaro L., Pascoli L. et al. Total serum cholesterol and suicidality in Anorexia Nervosa // *Psychosom. Med.* — 2004. — Vol. 66. — P. 548–552.
27. Fernandez-Cruz A. All mortality by cause of death. The challenge of coronary prevention // *Rev. Esp. Cardiol.* — 1998. — Vol. 51, Suppl. 6. — P. 23–29.
28. Fernstrom M.H., Verrico C.D., Ebauch A.L. et al. Diet-induced changes in serum cholesterol concentrations do not alter tryptophan hydroxylation rate or serotonin concentrations in gerbil brain // *Life Sci.* — 1996. — Vol. 58. — P. 1433–1444.
29. Fowkes F.G., Leng G.C., Donnan P. et al. Serum cholesterol, triglycerides and aggression in the general population // *Lancet*. — 1992. — Vol. 340. — P. 995–998.
30. Friedman J.M., Halaas J.L. Leptin and the regulation of body weight in mammals // *Nature*. — 1998. — Vol. 395. — P. 763–770.
31. Garland M., Hickey D., Corvin A., et al. The serum cholesterol in relation to psychological correlates in parasuicide // *Br. J. Psychiatry*. — 2000. — Vol. 177. — P. 77–83.
32. Ghaemi S.N., Shields G.S., Hegarty J.D. et al. Cholesterol levels in mood disorders: high or low? // *Bipolar Disord.* — 2000. — Vol. 2. — P. 60–64.
33. Goldberg J.F., Singer T.M., Garno J.L. Suicidality and substance abuse in affective disorders // *J. Clin. Psychiatry*. — 2001. — Vol. 62. — P. 35–43.
34. Goldbort J. Transcultural analysis of postpartum depression // *Am. J. Matern. Child Nurs.* — 2006. — Vol. 31. — P. 121–126.
35. Golier J.A., Marzuk P.M., Leon A.C. et al. Low serum cholesterol and attempted suicide // *Am. J. Psychiatry*. — 1995. — Vol. 152. — P. 419–423.
36. Golomb B.A. Cholesterol and violence: is there a connection? // *Ann. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 128. — P. 478–487.
37. Golomb B.A., Criqui M.H., White H. et al. Conceptual foundations of the UCSD statin therapy // *Arch. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 164. — P. 153–162.
38. Golomb B.A., Stattin H., Mednick S. Low cholesterol and violent crime // *J. Psychiatr. Res.* — 2000. — Vol. 34. — P. 301–309.
39. Gorwood P. Biological markers for suicidal behavior in alcohol dependence // *Eur. Psychiatry*. — 2001. — Vol. 16. — P. 410–417.
40. Guillem E., Pelissolo A., Notides C. et al. Relationship between attempted suicide, serum cholesterol level and novelty seeking in psychiatric in-patients // *Psychiatry Res.* — 2002. — Vol. 112. — P. 83–88.
41. Hibbeln J.R., Linnoila M., Umhau J.C. et al. Essential fatty acids predict metabolites of serotonin and dopamine in cerebrospinal fluid among healthy control subjects, and early- and late-onset alcoholics // *Biol. Psychiatry*. — 1998. — Vol. 44. — P. 235–242.
42. Kaplan J.R., Manuck S.B., Shively C. The effects of fat cholesterol on social behavior in monkeys // *Psychosom. Med.* — 1991. — Vol. 53. — P. 634–642.
43. Kaplan J.R., Muldoon M.F., Manuck S.B. et al. Assessing the observed relationship between low cholesterol and violence-related mortality. Implication for suicide risk // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 1997. — Vol. 836. — P. 57–80.
44. Kaplan J.R., Shively C.A., Fontenot M.B. et al. Demonstration of an association among dietary cholesterol, central serotonergic activity, and social behavior in monkey // *Psychosom. Med.* — 1994. — Vol. 56. — P. 479–484.
45. Kunugi H. Low serum cholesterol and suicidal behavior // *Nippon Rinsho*. — 2001. — Vol. 59. — P. 1599–1604.
46. Kunugi H., Takei N., Aoki H. et al. Low serum cholesterol in suicide attempters // *Biol. Psychiatry*. — 1997. — Vol. 41. — P. 196–200.
47. La Rosa J.C. Cholesterol lowering and morbidity and mortality // *Curr. Opin. Lipidol.* — 1995. — Vol. 6. — P. 62–65.
48. Lalovic A., Segueira A., De Guzman R. et al. Investigation of completed suicide and genes involved in cholesterol metabolism // *J. Affect. Disord.* — 2004. — Vol. 79. — P. 25–32.
49. Leonard B.E. The biochemistry of suicide // *Crisis*. — 2005. — Vol. 26, №4. — P. 153–155.
50. Lester D. Serum cholesterol levels and suicide: A meta-analysis // *Suicide Life Threat. Behav.* — 2002. — Vol. 32. — P. 333–346.
51. Lindberg G., Rastam L., Gullberg B. et al. Low serum cholesterol concentrations and short term mortality from injuries in men and women // *B. M. J.* — 1992. — Vol. 305. — P. 277–279.
52. Manfredini R., Carciolo S., Salmi R. et al. The association of low cholesterol with depression and suicidal behaviors: new hypothesis for the missing link // *J. Int. Med. Res.* — 2000. — Vol. 28. — P. 247–257.
53. Maes M., Smith R., Cristophe A. et al. Lower serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL) in major depression and in depressed men with serious suicidal attempts: relationship with immune-inflammatory markers // *Acta Psychiatr. Scand.* — 1997. — Vol. 95. — P. 212–221.
54. Mann J.J. The neurobiology of suicide // *Nat. Med.* — 1998. — Vol. 4. — P. 25–30.
55. Mann J., Arango V. The neurobiology of suicidal behavior // In: The Harvard Medical School guide to suicide assessment and intervention, Jossey-Bass Publishers: San Francisco — 1998. — P. 98–114.
56. Mann J., Oquendo M., Underwood M.D. et al. The neurobiology of suicide risk: a review for the clinician // *J. Clin. Psychiatry* — 1999. — Vol. 60. — P. 113–116.
57. Mittendorfer E., Wasserman D. Literature review: relationship between cholesterol and suicide. Swedish national Centre for Suicide research and Prevention of Mental Ill-Health: Stockholm. — 2000. — 48 p.
58. Muldoon M.F., Manuck S.B., Matthews K.A. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials // *B. M. J.* — 1990. — Vol. 301. — P. 309–314.
59. Muldoon M.F., Rossouw J.E., Manuck S.B. et al. Low or lowered cholesterol and risk of death of suicide and trauma // *Metabolism*. — 1993. — Vol. 42. — P. 45–56.
60. Nasrallah H.A., Korn M. Metabolic issues in the management of bipolar disorder: focus on weight gain // www.medscape.com/viewarticle/511676. — 2006.
61. Neaton J.D., Blackburn H., Jacobs D. et al. Serum cholesterol level and mortality findings in men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group // *Arch. Intern. Med.* — 1992. — Vol. 152. — P. 1490–1500.
62. Ong H.T. Cholesterol reduction therapy: a double-edged knife // *Med. Malaysia*. — 1993. — Vol. 48. — P. 107–112.
63. O'Rahilly S. Life without leptin // *Nature*. — 1998. — Vol. 392. — P. 330–331.
64. Pekkanen J., Nissinen A., Punsar S. et al. Serum cholesterol and risk of accidental and violent death in a 25-year follow-up — the Finnish cohort of the seven counties study // *Arch. Int. Med.* — 1989. — Vol. 149. — P. 1589–1591.

65. Ploekinger B., Dantendorfer K., Ulm M. et al. Rapid decrease of serum cholesterol concentrations and postpartum depression // *B. M. J.* — 1996. — Vol. 313. — P. 664—664.
66. Rabe-Jablonska J., Poprawska I. Level of serum total cholesterol and LD-cholesterol in patients with major depression in acute period and remission // *Med. Sci. Monit.* — 2000. — Vol. 6. — P. 539—547.
67. Rozanov V.A., Palamar A.D., Khersonskiy B.G. Biological markers and inclination to suicide in military servants // XX Congress of I. A.S.P. Book of Abstracts (Athens, Greece), Athens. — 1999. — P. 124—125.
68. Roy A., Gonzalez B., Marcus A. et al. Serum cholesterol, suicidal behavior and impulsivity in cocaine-dependent patients // *Psychiatry Res.* — 2001. — Vol. 101. — P. 243—247.
69. Rybakowski J., Ainiel J., Szajnerman Z. et al. The study of the relationship between cholesterol and lipid concentration and suicidal behavior in patients with schizophrenia affective illness // *Psychiatr. Pol.* — 1996. — Vol. 30. — P. 699—712.
70. Santiago J.M., Dalen J.E. Cholesterol and violent behavior // *Arch. Intern. Med.* — 1994. — Vol. 154. — P. 1317—1321.
71. Sarchiapone M., Roy A., Camardese G., De Risio S. Further evidence for low serum cholesterol in suicidal behavior // *J. Affect. Disord.* — 2001. — Vol. 61. — P. 69—71.
72. Sonawalla S., Papakostas G.I., Petersen T.J. et al. Elevated cholesterol levels associated with no response to fluoxetine treatment in major depressive disorder // *Psychosomatics.* — 2002. — Vol. 43. — P. 310—316.
73. Smith G.D., Shipley M.J., Marmot M.G., Rose G. Plasma cholesterol concentrations and mortality: the Whithall study // *J.A.M.A.* — 1992. — Vol. 267. — P. 70—76.
74. Steegmans P.H.A., Hoes A.W., Bak A.A.A. et al. Higher prevalence of depressive symptoms in middle-aged men with low serum cholesterol // *Psychosoc. Med.* — 2000. — Vol. 62. — P. 205—211.
75. Tanskanen A., Vartiainen E., Tuomilehto J. et al. High serum cholesterol and risk of suicide // *Am. J. Psychiatr.* — 2000. — Vol. 157. — P. 648—650.
76. Tsao S.Y., Kuo C.J., Chen C.C. et al. Risk factors for completed suicide in bipolar disorder // *J. Clin. Psychiatry.* — 2002. — Vol. 63. — P. 469—476.
77. Veveřa J., Zukov I., Morcinek T. et al. Cholesterol concentrations in violent and non-violent women suicide attempters // *Eur. Psychiatry.* — 2003. — Vol. 18. — P. 23—27.
78. Wardle J., Armitage J., Collins R. et al. Randomized placebo controlled trial of effects of lowering cholesterol concentration // *B. M. J.* — 1996. — Vol. 313. — P. 75—78.
79. Wasserman D. A stress-vulnerability model and the development of the suicidal process. — In.: *Suicide, An unnecessary death.* — Martin Dunitz: London, 2001. — P. 13—27.
80. Westling S., Ahren B., Trskman-Bendz L. et al. Low CSF leptin in female suicide attempters with major depression // *J. Affect. Disord.* — 2004. — Vol. 81. — P. 41—48.
81. Yang C.-C., Jick S.S., Jick H. Lipid-lowering drugs and the risk of depression and suicidal behavior // *Arch. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 163. — P. 1926—1932.
82. Zhang J., Muldoon M.F., McKeown R.E. Serum cholesterol concentrations are associated with visuomotor speed in men: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2004. — Vol. 80. — P. 291—298.
83. Zhang J., Muldoon M.F., McKeown R.E., Cuffe S. P. Association of serum cholesterol and history of school suspension among school-age children and adolescents in the United States // *Am. J. Epidemiol.* — 2005. — Vol. 161. — P. 691—699.
84. Zhang J., Hebert J.R., Muldoon M.F. Dietary fat intake is associated with psychosocial and cognitive functioning of school-aged children in the United States // *J. Nutr.* — 2005. — Vol. 135. — P. 1967—1973.
85. Zureik M., Courbon D., Ducimetière P. Serum cholesterol concentration and death from suicide in men: Paris prospective study I // *B. M. J.* — 1996. — Vol. 313. — P. 649—651.

Lipid metabolism and suicidal behavior

ROZANOV V.A., MID'KO A.A.

Department of Clinical Psychology, I.I. Mechnikov Odessa National University,
Odessa Regional Psychiatric Clinic №1, Odessa, Ukraine

A review of current research trends and hypotheses regarding possible links between suicidality and lipid metabolism.

Key words: *lipids, metabolism, cholesterol, suicide, depression*

Анализ груминга в нейробиологических исследованиях: нейрогенетика, нейрофармакология и экспериментальные модели стресса

КАЛУЕВ А. В.

Национальный институт психического здоровья, Бетесда, США

Груминг является характерным поведением лабораторных грызунов, чувствительным к стрессу, нейротропным препаратом, а также физиологическим и генетическим манипуляцией. Наряду со сложной поведенческой микроструктурой (также чувствительной к указанным воздействиям), это делает груминг важным источником информации в нейробиологическом эксперименте. В настоящем обзоре рассмотрены перспективы изучения груминга в экспериментальных моделях стресса, психофармакологических и нейрогенетических исследованиях.

Ключевые слова: груминг, экспериментальные модели, нейрогенетика, нейрофармакология, стресс

Введение

Ауто-груминг (АГ, self-grooming) является характерным и наиболее представленным поведением животных, на долю которого приходится до 40–50% времени бодрствования [1, 2] (вставка I). Наряду с чувствительностью к стрессу, нейротропным препаратам, гормонам, физиологическим и генетическим манипуляциям, это делает АГ важным показателем в биомедицинских исследованиях в области физиологии и фармакологии [4–10, 13, 14]. Широкое использование трансгенных и мутантных животных, многие из которых демонстрируют выраженные изменения АГ (табл. 1), открывает также новые перспективы изучения АГ в нейрогенетических исследованиях.

Известно, что АГ является специфической поведенческой реакцией грызунов на стресс [1] (вставка I). К аналогичным эффектам приводят и фармакологические препараты (включая пептиды), действие которых направлено на те же механизмы ЦНС, что и стресс [1]. Принято считать, что АГ "замещает" проявление других форм поведе-

ния (например, исследовательской активности и т.д.), временно заингибированных страхом или тревогой [1]. Вместе с тем, усиление АГ отмечается и по мере привыкания животного к условиям среды (габитуации), а также в комфортных условиях — перед или после сна или принятия пищи [1]. Таким образом, увеличение представленности наблюдаемого АГ может отражать два противоположных процесса — усиление или снижение стресса. Это существенно затрудняет корректную интерпретацию полученных экспериментальных данных [7, 10, 12], указывая на необходимость разработки новых подходов к анализу АГ. Как показывает табл. 1, вызванные мутациями АГ и тревога в ряде случаев изменяются несинергичным образом, подчеркивая непрямую взаимосвязь между тревогой и усилением АГ.

Оценка груминга в нейробиологических экспериментах

В поведенческих экспериментах традиционно распространена количественная регистрация АГ, при кото-

Таблица 1

Примеры вызванных мутациями изменений груминга и тревожности у мышей

Мутация	Эффекты		Источник
	На груминг	На тревогу	
Нокаут по гену окситоцина	↓		[MGI]
Нокаут по гену рецептора кортиколиберина	↓	↓	[MGI]
Нокаут по гену 4 субъединицы H-холинорецептора	↓	↑	[MGI]
Нокаут по гену гипофизарного активатора аденилатциклазы	↓	↓	[MGI]
Нокаут по гену Hoxb8 *	↑	0?	[MGI]
Нокаут по гену NeuroD2 (+/-) **	↑		[17, MGI]
Нокаут по гену Drg11 **	↑		[MGI]
Замена геном нейротрофина 4/5 гена МНФ	↑		[MGI]
Нокаут по гену ядерного рецептора витамина Д	↑	↑	[7, 8]
Выключение гена белка-переносчика дофамина	↑		[6]

Примечание. — активация; — подавление; 0 — без эффектов; ? — неясные эффекты; +/- гетерозиготные мыши (чаще всего анализируются в случае, если мутанты-нокауты (-/-) оказываются нежизнеспособны). MGI (Mouse Genome Informatics) — база данных генома мыши; поддерживается Джексонской лабораторией (США, www.informatics.jax.org) и содержит сведения о большинстве известных мутаций мышей и их фенотипических характеристиках. * Транскрипционный фактор, отвечающий за развитие эмбриональных тканей; ** транскрипционные факторы, ответственные за развитие нервной системы (для NeuroD2, груминг индуцировался каином). МНФ — мозговой нейротрофический фактор

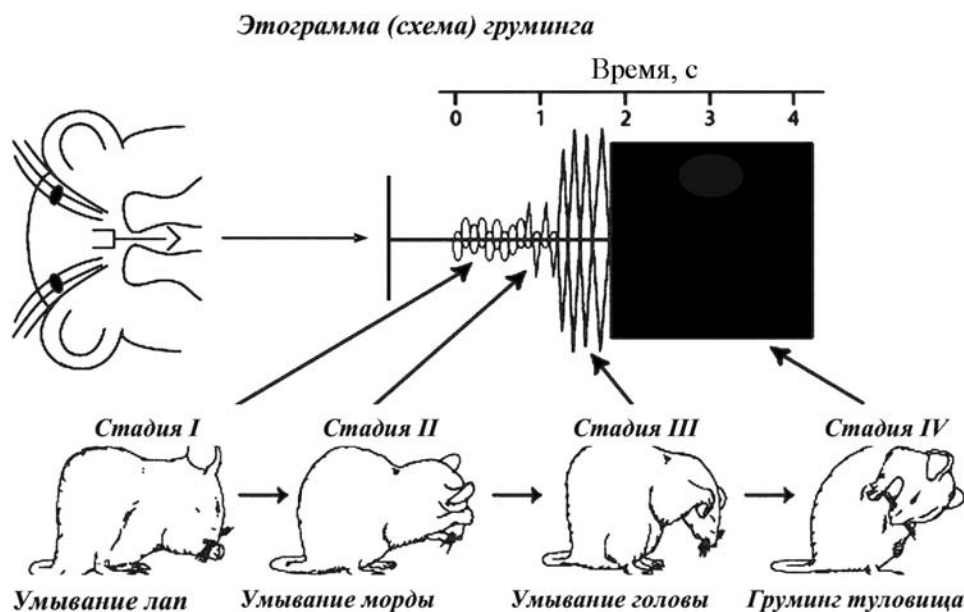


Рис. 1. Характерные стадии груминга у грызунов (по [5, 6], с разрешения авторов). Груминг обладает выраженным цефало-каудальным характером, обычно начинаясь с лизания передних лап и носа, переходя в умывание головы, затем — всего туловища, задних лап и гениталий. См. видеофильм-демонстрацию стадий груминга в файле, доступном в режиме он-лайн, в сопроводительном материале к статье [6].

Таблица 2

Специфические изменения груминга крыс (К) и мышей (М) при стрессе

Стрессорные факторы	Животные	Эффекты							Источник
		Ч	Д	Л	Н	П	Р	К	
Стрессорные воздействия									
Стресс новизной	М	↑	↑		↑	↑			[7]
Световая экспозиция	К	↑	↑	↓	↑	↑	↑	↓	[10]
Фармакологические воздействия									
Диазепам (анксиолитик)	М	↔	↔		↓	↓			[13]
Коразол (анксиогенный препарат)	М	↑	↔		↑	↑			[13]
Генетические различия									
Линейные различия в поведении*	М	↓	↓		↑	↑	↑	↓	[9]
Линейные различия в поведении**	М	↔	↔	↔	↑	↑			[11]
Обусловленный мутацией ***	М	↑	↑		↑	↑	↑	↓	[7, 8, 12]
				↔					
Примечание. Ч — частота, Д — длительность, Л — латентность груминга; Н — процент "неправильных" стадий (в нарушение цефало-каудального паттерна); П — процент прерванных актов груминга; Р — роstralный, К — каудальный груминг; — нет эффекта. * Тревожные мыши линии 129S1 в сравнении с нетревожной линией C57Bl/6. ** Тревожные мыши линии 129S1 в сравнении с нетревожной линией NMRI. *** На примере линии тревожных мутантных мышей, нокаутных по гену ядерного рецептора витамина Д									

рой учитывается общая частота актов, их длительность и латентность [1] (табл. 2). Тем не менее, в отличие от многих других поведенческих показателей грызунов, АГ является сложно организованным поведением (рис. 1), последовательная микроструктура которого также варьирует на фоне различных воздействий, и может быть подробно изучена в нейробиологических исследованиях. Альтернативные подходы включают дополнительный анализ микроструктуры наблюдаемого АГ [1, 2], облегчаемый наличием сменяющих друг друга, легко различимых стадий (рис. 1). В настоящее время созданы и валидированы подробные протоколы для регистрации и де-

тального количественного и качественного анализа АГ у крыс и мышей [7, 10, 12].

С использованием этих методов, в серии недавних работ было убедительно показано, что для стрессорного поведения грызунов характерно преобладание прерывистых коротких эпизодов АГ с нарушением цефало-каудального паттерна [2]. Данное правило наблюдалось при сравнении тревожной линии мышей 129S1 с малотревожными мышами C57BL/6J и NMRI, тревожных крыс после световой экспозиции — с менее тревожными крысами после темновой экспозиции, при сравнении более тревожных мышей-нокаутных по гену рецепторов витамина Д с контро-

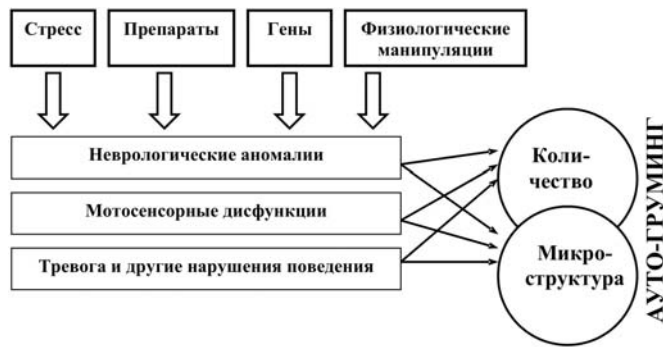


Рис. 2. Использование груминга лабораторных грызунов в нейробиологических исследованиях

лем (табл. 2). С использованием препаратов, влияющих на уровень тревожности [13] было показано, что анксиолитики нормализуют микроструктуру АГ, а анксиогенные препараты — закономерно усиливают активность и нарушают его микроструктуру (табл. 2). Как правило, при тревоге преобладает ростральный незавершенный АГ, отражая инициацию большего числа незавершенных актов. При этом частота и длительность АГ могли оставаться неизменным, либо изменяться в сторону увеличения или снижения [13]. Кроме того, были обнаружены существенные генетические различия в АГ, при которых "количество" и поведенческая микроструктура могут представлять собой результат сложного взаимодействия с другими поведенческими доменами (например, агрессией, манипуляционной активностью и др.) [9, 11].

Резюмируя, обозначим некоторые важные особенности АГ грызунов при стрессе:

- 1) бимодальность (возможная "стрессорная" или "комфортная" природа);
- 2) неоднородность микроструктуры (наличие внутри одного акта многих последовательно сменяющихся стадий);
- 3) чувствительность временных и количественных характеристик АГ к действию стрессорных факторов различной природы [2, 7].

Таким образом, исследование груминга с учетом приведенных выше сведений о богатстве его поведенческой микроструктуры может послужить важным направлением для дальнейших исследований особенностей поведения животных в условиях воздействия на них стрессорных факторов различной природы. Как правило, стрессорные факторы различной природы нарушают микроструктуру АГ на фоне усиления (реже — снижения) или отсутствия изменений в его количественных показателях.

Новые направления исследований

Чувствительность АГ к препаратам-анксиолитикам указывает на перспективность оценки данного поведения (и, прежде всего, его микроструктуры) в психофармакологии, при тестировании новых антитревожных препаратов [13]. Следует также отметить особую чувствительность АГ и его микроструктуры к различным дофаминергическим дисфункциям [5, 14], позволяющую оценить роль данной системы в механизмах патогенеза ЦНС. Чувствительность АГ к мутациям генов транскрипционных факторов, регулирующих развитие нервной системы (табл. 1) указывает на возможность использования АГ как экспе-

риментального маркера аномалий развития ЦНС. Влияние других генетических манипуляций на АГ (табл. 1) позволяет оценить роль наследственных факторов в патогенезе ЦНС. Кроме того, в последнее время анализ АГ привлекает внимание исследователей, моделирующих на животных сложные заболевания ЦНС с неясной этиологией — например, обсессивно-компульсивные расстройства и синдром Туретта [3, 6, 16]. АГ грызунов напоминает многие клинические симптомы данных расстройств [3, 16], общей закономерностью которых является вовлечение в патогенез базальных ганглиев (играющих также важную роль в инициации и паттернировании АГ) [4—6, 14—16]. Наконец, оценка АГ является важной частью неврологического тестирования животных, позволяя выявить нарушения в моторных функциях, координации движений и мотосенсорной интеграции [1, 7, 10]. Таким образом, анализ АГ становится незаменим в нейробиологических исследованиях поведения (рис. 2), и может привести к появлению новых интересных экспериментальных моделей стресса и других заболеваний мозга.

Список литературы

1. Калусев А.В. Груминг и стресс. М.: Авики — 2002. — 162 с.
2. Калусев А.В. Принципы экспериментального моделирования тревожно-депрессивного патогенеза // Нейронауки. — 2006. — Т. 1. — С. 46—56.
3. Albin R.L., Mink J. Recent advances in Tourette syndrome research // Trends Neurosci. — 2006. — Vol. 29. — P. 175—182.
4. Aldridge A.W., Berridge K.C., Rosen A.R. Basal ganglia neural mechanisms of natural movement sequences // Can. J. Physiol. Pharmacol. — 2004. — Vol. 82. — P. 735—739.
5. Berridge K.C., Aldridge J.W. Super-stereotypy II: enhancement of a complex movement sequence by intraventricular dopamine D1 agonists // Synapse. 2000. — Vol. 37. — P. 205—215.
6. Berridge K.C., Aldridge J.W., Houchard K.R., Zhuang X. Sequential super-stereotypy of an instinctive fixed action pattern in hyper-dopaminergic mutant mice: a model of obsessive compulsive disorder and Tourette's // BMC Biol. — 2005. — Vol. 3. — P. 1—16.
7. Kalueff A.V., Tuohimaa P. Grooming analysis algorithm for neurobehavioural stress research // Brain Res. Protoc. — 2004. — Vol. 13. — P. 151—158.
8. Kalueff A.V., Lou Y.R., Laaksi I., Tuohimaa P. Increased grooming behavior in mice lacking vitamin D receptors // Physiol. Behav. — 2004. — Vol. 82. — P. 405—409.
9. Kalueff A.V., Tuohimaa P. Contrasting grooming phenotypes in C57Bl/6 and 129S1/SvImJ mice // Brain Res. — 2004. — Vol. 1028. — P. 75—82.
10. 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. — Vol. 143. — P. 169—177.
11. Kalueff A.V., Tuohimaa P. Contrasting grooming phenotypes in three mouse strains markedly different in anxiety and activity (129S1, BALB/c and NMRI) // Behav. Brain Res. — 2005. — Vol. 160. — P. 1—10.
12. Kalueff A.V., Lou Y.R., Laaksi I., Tuohimaa P. Abnormal behavioral organization of grooming in mice lacking the vitamin D receptor gene // J. Neurogenet. — 2005. — Vol. 19. — P. 1—24.
13. Kalueff A.V., Tuohimaa P. Mouse grooming microstructure is a reliable anxiety marker bidirectionally sensitive to GABAergic drugs // Eur. J. Pharmacol. — 2005. — Vol. 508. — P. 147—153.
14. Matell M.S., Berridge K.C., Aldridge J.W. Dopamine D1 activation shortens the duration of phases in stereotyped grooming sequences // Behav. Proc. — 2006. — Vol. 71. — P. 241—249.
15. Mink J.W. Basal ganglia dysfunction in Tourette's syndrome: a new hypothesis // Pediatr. Neurol. — 2001. — Vol. 25. — P. 190—198.
16. Nordstrom E.J., Burton F.H. A transgenic model of comorbid Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder circuitry // Mol. Psychiatry. — 2002. — Vol. 7. — P. 617—625.
17. Olson J.M., Asakura A., Snider L. et al. NeuroD2 is necessary for development and survival of central nervous system neurons // Dev. Biol. — 2001. — Vol. 234. — P. 174—187.

Вставка I. Биологическое значение груминга

Груминг представляет собой одну из наиболее этологически "богатых" и эволюционно древних форм активности животных, в той или иной форме встречаясь практически во всех таксонах [I—VIII]. Эволюционно возникший как реакция на присутствие эктопаразитов и профилактика их появления, груминг с биологической точки зрения объединяет два различных явления, каждое из которых имеет важное значение для жизнедеятельности особи. Груминг бывает направлен на собственное тело (аутогруминг, АГ), либо — на другую особь своего или другого вида (аллогруминг) [III]. Груминг выполняет целый ряд важных функций — ухода за кожей и шерстью, терморегуляции, маркировки, распределения химических веществ по телу и др. Помимо прямых биологических функций, груминг часто встречается как важный элемент поведения животного в естественных условиях. Наряду с купанием, зеванием и потягиваниями, его относят к категории комфортного поведения. Это подтверждается также увеличением АГ по мере адаптации животного к окружающей среде на фоне одновременного снижения показателей исследовательского поведения [II].

АГ иногда называют гигиеническим самоподдержанием [1]. АГ также может использоваться организмом как терморегуляционная адаптация. Велико также социальное и сигнальное значение АГ, часто рассматриваемого как внутренний буфер агрессии в агонистических взаимодействиях, своеобразное "умиротворяющее" поведение [II, III]. Значима и роль АГ в процессах естественной внутривидовой обонятельной коммуникации (поскольку АГ зачастую включает нанесение различных секретов на тело и распределение их по его поверхности). Сигнальная роль АГ демонстрируется также и в оригинальной работе Bursten et al. [VI], которые сравнивали АГ грызунов в природе с их поведением в лабораторных условиях. Оказалось, что естественный АГ был гораздо более стереотипичен и ритуализирован, чем "лабораторный", чаще сочетался с маркировочным поведением и социальными агонистическими неагрессивными взаимодействиями (там же). Таким образом, АГ по-разному проявлялся в зависимости от внешнего контекста. Активация АГ при действии различных видов стресса иллюстрируется в табл. I.

Таблица I

Влияние различных факторов на груминг грызунов (по [II, VII], с модификациями)

Влияния	Эффект на груминг	Комментарии
Последствия иммобилизации	+	В открытом поле
Умеренный свето-звуковой стресс	+	
Сенсорная (обонятельная) депривация	+	Аносмия, ольфактобульбектомия
Тепловой стресс	+	При температуре 28—32°C
Стресс новизной	+	
Экспозиция запаху хищников	+	
Экспозиция незнакомым синтетическим запахам	+	
Введение физраствора	0	
Конфронтации с коспецификами	+	У побежденных особей
Смачивание шерсти (физический стресс)	+	
Обусловленный страх	+	
Перемещение в новую клетку	+	
Стресс при смене клеток	+	
Мягкий стресс при убиении бортиков	0	В приподнятом лабиринте
Отнятие матери	+	
Примечание. + — активация, 0 — нет эффекта		

Литература

- I. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Высшая школа. — 1991. — 399 с.
- II. Калугев А.В. Груминг и стресс. М.: Авикс — 2002. — 162 с.
- III. Пошивалов В.П. Фармакоэтология // Успехи совр. биол. — 1985. — Т. 99. — С. 463—478.
- IV. Baum A.E., Solberg L.C., Churchill G.A. et al. Test- and behavior-specific genetic factors affect WKY hypoactivity in tests of emotionality // Behav. Brain Res. — 2006. — Vol. 169. — P. 220—230.
- V. Bolles R.C. Grooming behavior in the rat // J. Comp. Physiol. Psychol. — 1960. — Vol. 53. — P. 306—310.

- VI. Bursten S.N., Berridge K.C., Owings D.H. Do California ground squirrels (*Spermophilus beecheyi*) use ritualized syntactic cephalocaudal grooming as an agonistic signal? // J. Comp. Psychol. — 2000. — Vol. 114. — P. 281—290.

- VII. Capone F., Venerosi A., Puopolo M. et al. Behavioral responses of 129/Sv, C57BL/6J and DBA/2J mice to a non-predator aversive olfactory stimulus // Acta Neurobiol. Exp. — 2005. — Vol. 65. — P. 29—38.

- VIII. Heitman T.L., Koski K.G., Scott M.E. Energy deficiency alters behaviours involved in transmission of *Heligmosomoides polygirus* (Nematoda) in mice // Can. J. Zool. — 2003. — Vol. 81. — P. 1767—1773.

Analysis of grooming in neurobiological research: neurogenetics, neuropharmacology and experimental models of stress

KALUEFF A.V.

National Institute of Mental Health, Bethesda, USA

Self-grooming is a common behavior in laboratory rodents, highly sensitive to various stressors, drugs, hormones, physiological and genetic manipulations. It represents a complex patterned behavior, whose activity and microstructure (also sensitive to various influences) may be a rich source of behavioral information. Here we review recent data showing the utility of grooming assessment in rats and mice in various experimental models of stress, as well as for testing psychotropic drugs and establishing behavioral phenotypes of genetically targeted animals.

Key words: grooming, experimental models, neurogenetics, neuropharmacology, stress

6-й международный конгресс по нейроэндокринологии (США, 19—22 июня 2006 г.)

6th International Congress of Neuroendocrinology (ICN 2006), 19—22 June 2006, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

ICN 2006 will comprise 6 Plenary Lectures, 23 Symposia, Hot Topics, Poster Sessions and Workshops focusing on state of the art technologies.

Secretariat: Kristie L. Maple, Conference Manager

UPMC/Center for Continuing Education in the Health Sciences

Suite 220 , Medical Arts Building, 200 Lothrop Street, Pittsburgh, PA 15213

Phone: (412) 647-9539 Fax: (412) 647-8222 www.icn2006.com E-mail: icn2006@sympatico.ca

16-я конференция по нейрофармакологии (США, 11—13 октября 2006 г.)

16th Neuropharmacology Conference "Long Term Potentiation (LTP) — Forty unforgettable Years" 11—13 October 2006, Atlanta, USA

www.neuropharmacology-conference.elsevier.com

Organizers: Elsevier, Tracey Collier, Neuropharmacology 2006 Conference Secretariat

47 Red House Road, Bodicote, Banbury, Oxon OX15 4AZ , UK

Tel: +44 (0) 1295 25 33 34 Fax: +44 (0) 1295 25 33 34. E-mail: np-conference@elsevier.com

Abstract submission deadline: 16th June 2006

Всемирный конгресс по изучению стресса (Венгрия, 23—26 августа 2007 г.)

2007 World Conference of Stress (Budapest, Hungary) "Centennial anniversary of Hans Selye, the founder of the stress concept"

The Conference will celebrate the centennial birth anniversary of Hans Selye, the founder of the stress concept with more than 50 symposia from stress proteins to psychosocial stress. With this Conference we would like to show that science is not only a lifetime commitment, but also a lot of creativity and fun. To help us to plan the meeting better and to receive further information, you are welcome to submit your nonbinding pre-registration at www.stress07.com

We will have several special programs for young scientists including scholarships. On behalf of all the organizers, I am looking forward to have you as our partner in this exciting endeavor.

Prof. Peter Csermely, Chairman of the Organizing Committee. www.stress07.com

Диагностическая значимость неврологических симптомов артериальной гипотензии

ГИЗАТУЛИНА Л.А., ПУЗИН М.Н., КРУГОВЫХ Н.Ф.

Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства, Москва

В работе представлены результаты компьютерного анализа основных жалоб и стандартного неврологического обследования пациенток, страдающих артериальной гипотензией (шифр I 95.0 по МКБ-10), которые были распределены по 4 возрастным группам (20–29, 30–39, 40–49, 50–59 лет). Контрольную группу составили практически здоровые женщины тех же возрастов. Анализ неврологической симптоматики при ИАГ, отражающей состояние проводниковых и клеточных структур нервной системы, выявил различную роль симптомов и их динамики в течении заболевания, в диагностике и оценке тяжести течения болезни.

Ключевые слова: неврологические симптомы, артериальная гипотензия

Введение

Снижение уровня артериального давления является общеизвестным фактором риска прогрессирования сосудистой патологии головного мозга при наиболее распространенных нозологиях — артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, ишемических инсультах, занимающих первое место среди причин смерти и инвалидности населения [3]. При этом стойкое снижение артериального давления заслужило значительно меньше внимания, чем общепризнанный лидер симптомов сердечно-сосудистой патологии — высокое артериальное давление (АД). По литературным данным артериальная гипотензия — распространенное заболевание жителей промышленно развитых стран, которое регистрируется у 4–12% населения [13]. Идиопатическая артериальная гипотензия (ИАГ), характеризующаяся длительно сохраняющимся сниженным АД, впервые выделена в ныне действующей Международной классификации болезней — МКБ-10 с шифром I 95.0 как отдельная нозологическая единица. Примечательно, что ИАГ выявляется у лиц молодого трудоспособного возраста — преимущественно женщин, что отличает эту патологию от артериальной гипертензии характерной для пожилого возраста [10, 14]. Более того, ИАГ наблюдается у лиц современных профессий, работающих в условиях гиподинамии и повышенного психоэмоционального напряжения — сотрудников банков, операторов ЭВМ, существенно снижая их работоспособность [13].

Вместе с тем в нашей стране в медицинской практике указанные данные не нашли существенного отражения. В частности, это обусловлено тем, что клиника ИАГ состоит преимущественно в неврологических проявлениях, с которыми больные обращаются к неврологам. При этом известным классическим критериям диагностики ИАГ не уделяется должного внимания. Кроме того, в условиях психоэмоционального напряжения при медицинских обследованиях АД, как известно, повышается в результате так называемой реакции white coat [7, 9] и превышает классические — "длительно существующие цифры АД ниже 105–100 и 65–60 мм рт. ст." [2, 6]. Между тем длительно существующие нарушения системы кровообращения приводят к существенным деструктивным изменениям, прежде всего центральной нервной системы, которые выявлены в ряде исследований [8, 15]. Из указанного следует, что требуется

дальнейшая разработка критериев, позволяющих неврологам, прежде всего поликлинического звена здравоохранения, диагностировать проявления ИАГ и оценивать тяжесть течения данной патологии. В соответствии с изложенным были сформулированы следующие цели данной работы.

1. Выяснение диагностической значимости симптомов ИАГ:

- а) жалоб общего характера;
- б) данных стандартного неврологического исследования пациентов с ИАГ в сравнении с контрольной группой практически здоровых лиц.

2. Определение критериев, характеризующих тяжесть течения ИАГ исходя из распространенности, динамики и выраженности симптомов при сравнении групп пациентов с различной длительностью этого заболевания.

Материал и методы

В данной статье приводятся данные общего и неврологического обследования женщин с идиопатической артериальной гипотензией ИАГ в возрасте 20–59 лет, разделенных на 4 возрастные группы по 50 пациенток в каждой: 1-я группа — 20–29 лет; 2-я — 30–39 лет; 3-я — 40–49 лет; 4-я — 50–59 лет. Диагноз ИАГ установлен в соответствии с традиционными критериями [2, 6]:

1) длительно существующая артериальная гипотензия, показатели САД и ДАД ниже 105–100 и 65–60 мм рт. ст. совместно или в отдельности;

2) указания на имевшиеся ранее ангиогипотензивные кризы;

3) хронический характер артериальной гипотензии, начиная с возраста 12–15 лет;

4) отсутствие анамнестических и клинических признаков хронических соматических и неврологических заболеваний, черепномозговых травм, неврозов;

5) показатели АД, по данным суточного мониторирования (СМАД), соответствуют принятым в Европе критериям диагностики гипотонических состояний [12].

В эту группу мы не включали тренированных спортсменов, лиц, прибывших с Крайнего Севера или высокогорья.

Контрольную группу составили 160 практически здоровых женщин, ежегодно проходящих медицинское обследование по приказу МПС №90, не имеющих хронических забо-

леваний и черепномозговых травм. Как и в группе больных, в ней выделены 4 группы по 40 чел. идентичного возраста.

Обследование пациенток включало: сбор данных анамнеза, жалоб, измерение АД по методу Н.С. Короткова. Неврологическое обследование проводилось по общепринятой схеме.

Статистическую обработку полученных данных производили исходя из того, что клинические симптомы являются дихотомическими переменными (типа: Есть/Нет), предположение о нормальном распределении переменных не вводилось. Использовались стандартные пакеты программ: Excel-2003, SPSS — версии 13 [1], см. детали тестов в тексте.

Результаты и обсуждение

Доминирующими симптомами у больных ИАГ были: астенический синдром с характерной слабостью утром, жалобы на головную боль, головокружения. Частота основных жалоб у больных ИАГ и в контрольной группе практически здоровых женщин в выделенных возрастных группах и суммарно, а также некоторые диагностические критерии: инцидентность — частота симптома в группе больных с ИАГ, специфичность, критерий — "отношение правдоподобия" представлены в табл. 1.

Жалобы больных ИАГ во всей когорте обследованных по частоте располагаются по убывающей в следующем порядке: эмоциональная неустойчивость (у 71%), головокружения (у 71%), головная боль (у 66%), расстройства памяти (у 62%), кардиалгии (у 56%), нарушения сна (у 44%) пациентов (табл. 1).

Значимость симптомов в диагностике ИАГ оценивалась по показателю "отношение правдоподобия", рассчитываемого с учетом подобной симптоматики в контрольной группе. Полученные результаты располагаются по убывающей в другом порядке: головокружения, эмоциональная неустойчивость, кардиалгии, расстройства памяти, головные боли, нарушения сна. Для наглядности диагностического значения этих симптомов (по показателю "отношение правдоподобия") введен условный рейтинг симптомов по нисходящей (от 6 до 1 балла).

Результаты стандартного неврологического исследования больных ИАГ и контрольной группы представлены в табл. 2.

С наибольшей частотой (инцидентностью) у больных ИАГ (во всей выборке — возраст 20—59 лет) зарегистрированы следующие симптомы: неустойчивость в усложненной позе Ромберга (40%), асимметрия носогубных складок (31%), оживление рефлексов (31%), анизорефлексия (30%). Другие симптомы зарегистрированы у 25% пациентов и менее.

Однако по величине показателя "отношение правдоподобия" большее значение имеют другие симптомы: расстройства глубокой чувствительности, вялые фотореакции, появление патологических знаков, тремор языка, пластичность тонуса, симптомы орального автоматизма. Здесь они перечислены в соответствии с величиной критерия "отношение правдоподобия" от 21 до 16 соответственно столбец 14 в табл. 2.

Головные боли, являющиеся одним из наиболее частых симптомов при ИАГ, проанализированы: по частоте, продолжительности, локализации и их субъективным характеристикам (пульсирующие и т.д.). Их частотные показатели распределены в пределах 24—25%. Полученные результаты представлены в табл. 3.

Для выделения признаков, значимо характеризующих тяжесть, прогрессивность течения ИАГ, проведен дисперсионный анализ (ANOVA) симптомов по группам: общих жалоб, неврологической симптоматики и характеристике цефалгий между группами пациентов с различной длительностью заболевания. Полученные результаты представлены в табл. 4, где по критерию F (Фишера) выявлены симптомы, достоверно меняющиеся в течение заболевания. При этом для акцентирования их различной значимости как характеристик тяжести заболевания — их иерархии, они расставлены в порядке убывания межгрупповой величины критерия F.

Из данных табл. 4 видно, что по частоте достоверно ($p < 0,05$) в течение заболевания меняются только 3 из 6 общих жалоб, 7 из 21 неврологических симптомов и 6 из 19 характеристик цефалгий, зарегистрированных нами и представленных в табл. 1—3.

Указанные изменения с 95% доверительными интервалами между возрастными группами 20—29, 30—39, 40—49 и 50—59 лет отражены на графиках — рис. 1, 2, 3 соответственно. В эти графики вошли только симптомы, достоверность изменения которых установлена по критерию F (табл. 4), что

Таблица 1

Жалобы пациентов при ИАГ и в контрольной группе и их диагностическая значимость

Жалобы	Группы обследованных	Частота жалоб в возрастных группах (ИАГ n=50; контроль n=40, %)				Диагностические показатели для симптомов суммарно, возраст 20—59 лет (ИАГ N=200; контроль N=160)					
		20—29 лет	30—39 лет	40—49 лет	50—59 лет	Суммарно 20—59 лет, %	Чувствительность, %	Специфичность, %	Отношение правдоподобия*	Относительный рейтинг	Апостериорная* вероятность
Головные боли	ИАГ	56	54	80	74	66	66	83	3,8	2	14
	Контроль	8	13	25	33	19					
Головокружения	ИАГ	54	60	88	80	71	71	88	5,9	6	30
	Контроль	3	8	28	10	12					
Кардиалгии	ИАГ	50	50	60	64	56	56	87	4,3	3	15
	Контроль	0	3	5	10	4					
Расстройства памяти	ИАГ	60	60	56	70	62	62	84	3,9	4	18
	Контроль	3	8	35	20	16					
Нарушения сна	ИАГ	44	50	40	40	44	44	87	3,3	1	12
	Контроль	5	8	30	15	14					
Эмоциональная неустойчивость	ИАГ	80	88	56	60	71	71	88	5,7	5	22
	Контроль	8	10	20	20	14					

Неврологическая симптомы при ИАГ и в контрольной группе и их диагностическая значимость

Возраст	Частота симптомов суммарно (20—59 лет)		Диагностические показатели симптомов суммарно			
Симптомы / Диагноз	ИАГ n=200	КТЛ n=160	Чувствительность, %	Специфичность, %	Отношение правдоподобия	Условный рейтинг симптомов
Глазодвигательные расстройства:						
• нистагм;	51	8	26	95	5	9
• асимметрия глазных щелей;	50	13	25	92	3	3
• вялые фотореакции	36	2	18	99	14	20 (5)
5-я пара черепных нервов:						
• болезненность точек 1 и 2 ветви;	32	5	16	97	5	10
• гипестезия лица;	35	5	18	97	6	11
• гипестезия по зонам Зельдера	18	2	9	99	7	15
7-я пара черепных нервов:						
• асимметрия н/г складок	62	11	31	93	5	6
Бульбарная группа черепных нервов:						
• тремор языка;	22	2	11	99	9	18 (3)
• девиация языка;	44	8	22	95	4	5
• гипестезия языка;	44	6	22	96	6	12
• снижена фонация мягкого неба	32	4	16	98	6	13
Вестибуломожжечковые и экстрапирамидные расстройства:						
• мышечная гипотония;	55	19	28	88	2	1
• неустойчивость в усложненной позе Ромберга;	79	14	40	91	5	7
• интенция в координаторных пробах;	44	7	22	96	5	8
• симптомы орального автоматизма;	38	4	19	98	8	16 (1)
• пластичность тонуса	19	2	10	99	8	17 (2)
Рефлекторная сфера:						
• оживление рефлексов;	61	20	31	88	2	2
• анизорефлексия;	60	7	30	96	7	14
• появление патологических знаков	25	2	13	99	10	19 (4)
Расстройства чувствительности:						
• глубокой;	26	1	13	99	21	21 (6)
• полиневритический тип	31	7	16	96	4	4

отличает их от других симптомов ИАГ, остающихся относительно стабильными по частоте в течение всего заболевания.

Как видно из рис. 1, существенной особенностью течения ИАГ является снижение частоты эмоциональной неустойчивости в группе пациенток 40—49 и 50—59 лет по сравнению с группой пациенток 20—29 и 30—39-летнего возраста, тогда как частота головных болей и головокружений нарастает.

В группе неврологической симптоматики достоверно и существенно нарастает частота следующих симптомов: орального автоматизма, неустойчивости в усложненной позе Ромберга, нистагма, девиации языка и, наконец, гипестезии по зонам Зельдера, что отражено на графике на рис. 2.

Изменения характеристик цефалгий состоят в увеличении частоты и длительности головных болей. У больных с длительной историей заболевания достоверно учащение болей с локализацией в затылочной области, как это видно на рис. 3.

По современным представлениям идиопатическая артериальная гипотензия является гетерогенным заболеванием и его клиника обусловлена взаимодействием врожденных факторов несостоятельности механизмов поддержания артериального давления (на различных уровнях центральных, сег-

ментарных, периферических, гуморальных звеньев этой системы) и средовых влияний [8]. При этом длительно сохраняющееся снижение артериального давления обуславливает, прежде всего, гипоперфузию мозга [5] и типичные жалобы [2], известные как визитная карточка больных ИАГ (табл. 1).

Вместе с тем, проведенный анализ показал, что из указанных жалоб только часть (3 — головокружения, эмоциональная неустойчивость и головные боли) являются достаточно значимыми в диагностике ИАГ. При этом характерно снижение частоты эмоциональной неустойчивости в старших (40—49, 50—59 лет) возрастных подгруппах, что отражает эмоциональное оскудение личности и, возможно, выраженность сосудистой энцефалопатии при данном заболевании [11, 15].

Головные боли действительно частый и наиболее часто упоминаемый признак ИАГ. Вместе с тем, в иерархии диагностической значимости этот показатель уступает двум другим — эмоциональной неустойчивости и головокружениям. Это обусловлено его низкой специфичностью — 83% (табл. 1), то есть он встречается относительно часто и в группе сравнения — в группе практически здоровых женщин. Поэтому для этого несомненно важного симптома ИАГ необходимо учитывать его дополнительные характе-

Анализ головных болей

Характеристики цефалгий	Возрастные группы, лет								Суммарно	
	20—29 n=50	30—39 n=50	40—49 n=50	50—59 n=50	20—29 n=50	30—39 n=50	40—49 n=50	50—59 n=50	20—59 лет n=200	
	Случаев				Частота, %				Случаев	%
Частота возникновения:										
• ежедневно	3	5	14	18	6	10	28	36	40	20
• 2—3 раза в неделю	9	9	16	13	18	18	32	26	48	24
• 1 раз в неделю	11	7	14	4	22	14	28	8	37	18
• 2—3 раза в месяц	5	6	6	2	10	12	12	4	19	10
Продолжительность:										
• до 1 ч	5	8	12	18	10	16	24	36	44	22
• 2—6 ч	10	10	15	10	20	20	30	20	46	23
• 7—12 ч	3	3	5	—	6	6	10	—	11	6
• более 12 ч в сутки	2	2	4	1	4	4	8	2	9	5
• различная длительность	8	4	4	8	16	8	8	16	24	12
Локализация:										
• диффузная,	6	7	12	14	12	14	24	28	40	20
• лоб—висок	7	5	4	3	14	10	8	6	19	10
• затылок	5	2	14	18	10	4	28	36	39	20
• в половине головы	5	2	2	2	10	4	4	4	11	6
• различные	5	5	8	0	10	10	16	0	18	9
Характер боли:										
• пульсирующая,	10	10	6	4	20	20	12	8	31	15
• сжимающая,	8	6	8	6	16	12	16	12	28	14
• распирающая,	5	4	10	8	10	8	20	16	27	14
• давящая,	4	7	14	14	8	14	28	28	40	20
• различная	2	0	2	5	4	0	4	10	9	5

Результаты дисперсионного ANOVA анализа симптомов ИАГ по величине критерия F

Симптомы	Сумма квадратов	Степени свободы	Средний квадрат	Критерий F (Фишера)	p достоверность
Жалобы					
• головокружения	3,895	3	1,2983	6,7500	0,0002
• эмоциональная неустойчивость	3,58	3	1,1933	6,2206	0,0005
• головные боли	2,52	3	0,8400	3,8867	0,0100
Неврологическая симптоматика					
• симптомы орального автоматизма	2,78	3	0,9267	6,4867	0,0003
• адиадохокинез	1,015	3	0,3383	4,0985	0,0075
• снижение фонации мягкого неба	1,12	3	0,3733	3,6587	0,0134
• неустойчивость в усложненной позе Ромберга	2,415	3	0,8050	3,4769	0,0170
Глазодвигательные расстройства:	1,88	3	0,6267	3,3559	0,0200
• нистагм;					
• девиация языка;	1,44	3	0,4800	3,0785	0,0287
• гипестезия по зонам Зельдера;	0,7	3	0,2333	2,9167	0,0354
Характеристики цефалгий					
• локализация — затылок;	3,375	3	1,1250	7,8690	0,0000
• частота возникновения: ежедневно;	3,08	3	1,0270	6,9580	0,0000
• продолжительность: до 1 ч	1,895	3	0,6320	3,8860	0,0100
• характер боли: давящая;	1,535	3	0,5120	3,3590	0,0200
• частота: 1 раз в неделю;	1,16	3	0,3870	2,6720	0,0490
• характер боли — различный	0,66	3	0,2200	2,7430	0,0440

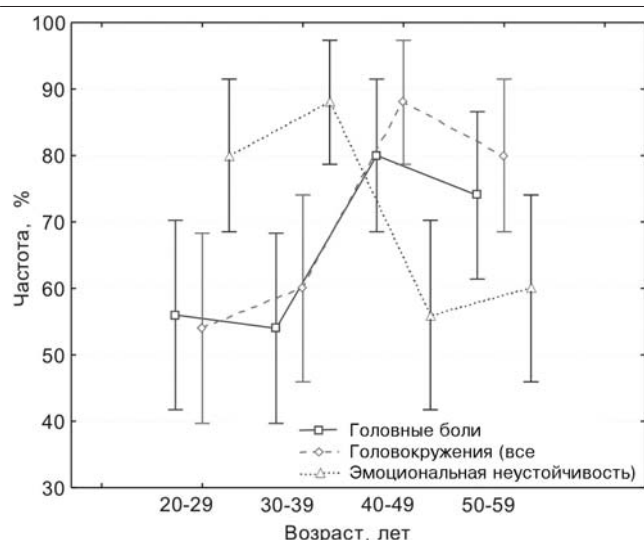


Рис. 1. Динамика общеклинических жалоб при ИАГ в возрастных группах пациенток

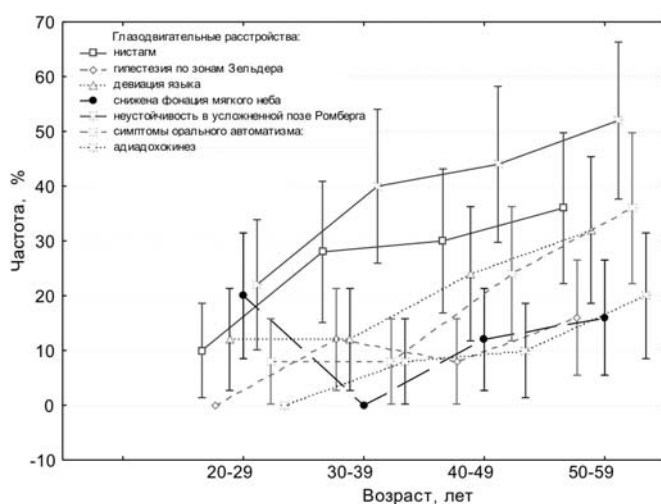


Рис. 2. Динамика неврологической симптоматики при ИАГ в возрастных группах пациенток

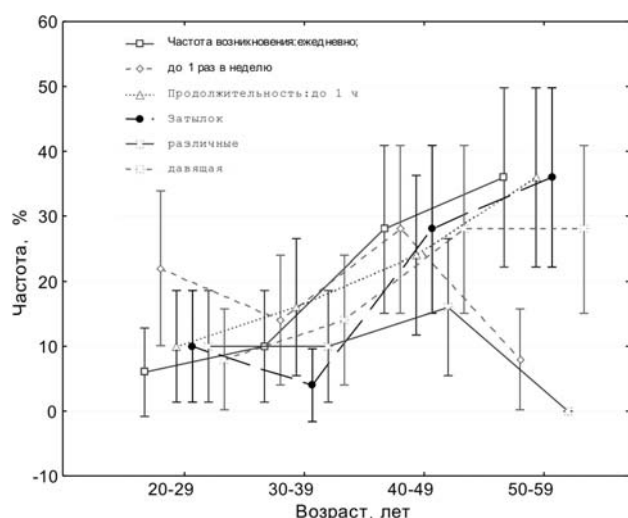


Рис. 3. Динамика характеристик цефалгий при ИАГ

ристики, которые демонстрируют яркую достоверную динамику в течении заболевания (рис. 3).

Существенно, что с достоверным нарастанием частоты и интенсивности головных болей достоверно увеличивается и частота локализации цефалгий в затылочной области, которые могут быть косвенным признаком вертебро-базиллярной сосудистой патологии мозга.

Анализ неврологической симптоматики при ИАГ, отражающей состояние проводниковых и клеточных структур нервной системы, выявляет различную роль симптомов и их динамики в течении заболевания, в диагностике и оценке тяжести течения болезни.

С наибольшей частотой (инцидентностью) у больных ИАГ (во всей выборке — возраст 20—59 лет) зарегистрированы следующие симптомы: неустойчивость в усложненной позе Ромберга (40%), асимметрия носогубных складок (31%), оживление рефлексов (31%), анизорефлексия (30%). Однако значимость указанных выше симптомов в установлении диагноза ИАГ незначительна, так как даже наиболее распространенный неврологический симптом, зарегистрированный у 40% пациентов с ИАГ — неустойчивость в усложненной позе Ромберга — имеет показатель "отношение правдоподобия", равный только 5.

По величине критерия "отношение правдоподобия" большее значение имеют другие симптомы: расстройства глубокой чувствительности, вялые фотореакции, появление патологических знаков, тремор языка, пластичность тонуса, симптомы орального автоматизма. Здесь они перечислены в соответствии с величиной указанного критерия от 21 до 16 (соответственно столбец 14 в табл. 2). Вместе с тем, частота этих симптомов невысокая. Например, расстройства глубокой чувствительности и вялые фотореакции, имеющие максимальные показатели критерия "отношение правдоподобия", равные 21 и 20, зарегистрированы лишь у 13 и 18% пациентов соответственно. Между тем это симптомы выраженных деструктивных изменений нервной системы [22]. Более того, с увеличением длительности заболевания происходит достоверное (табл. 4) 2—3-кратное (рис. 2) увеличение частоты симптомов: неустойчивости в усложненной позе Ромберга, гипестезии по зонам Зельдера, нистагма, орального автоматизма, снижения фонации мягкого неба, девиации языка, характерных, в частности, для псевдобульбарных нарушений и деменции описанной при гипотензии [11]. Указанная динамика симптомов дополняет клинику неврологических нарушений при ИАГ за пределы синдрома вертебробазиллярной недостаточности и характерна для более тяжелых форм дисциркуляторной энцефалопатии [4].

Таким образом, при идиопатической артериальной гипотонии неврологические симптомы обладают различной диагностической значимостью, больший приоритет принадлежит следующим симптомам: из жалоб общего характера — головокружениям, эмоциональной неустойчивости, цефалгиям с локализацией в затылочной области. Из симптомов, выявляемых при неврологическом обследова-

нии — расстройствам глубокой чувствительности, вялым фотореакциям, появлению патологических знаков, тремору языка, пластичности тонуса и симптомам орального автоматизма. Вторая группа симптомов: оральный автоматизм, неустойчивость в усложненной позе Ромберга, гипестезия по зонам Зельдера, нистагм, снижение фонации мягкого неба, девиация языка — частота которых увеличивается именно с увеличением длительности заболевания, обусловлены развитием вторичных изменений мозга, связанных с гипоперфузией, и могут служить критериями тяжести и прогноза энцефалопатии при ИАГ.

Список литературы

1. Бююль А.Б., Цефель П. SPSS: искусство обработки информации. — М., С-Пб., Киев, 2005.
2. Гембицкий Е.В. Артериальная гипотензия // Клиническая медицина. — 1997. — №1. — С. 56—60.
3. Игнашов А.М., Тюрина Т.В. Артериальная гипотония. Кардиология: Руководство для врачей / Под ред. акад. РАМН Р.Г. Оганова, проф. И.Г. Фоминой — М.: Медицина, 2004.
4. Кадыков А.С., Кухтевич И.И., Шпрах В.В., Шахпаронова Н.В. Сосудистые заболевания нервной системы // В кн. Нервные болезни: Учебное пособие / Под ред. М.Н. Пузина — М.: Медицина, 2002. — С. 133—142
5. Ласков В.Б. Динамика клинико-неврологических характеристик при первичной артериальной гипотензии в возрастном аспекте / Под ред. В.Б. Ласкова, В.В. Плотнокова, Ж.Ю. Чефрановой // Проблемы психиатрии, психосоматики, наркологии: материалы науч. конф. — Курск, 1998. — С. 184—188.
6. Трошин В.Д., Жулина Н.И. Сосудистые заболевания мозга и кардиальные дисфункции. — Иркутск, 1991. — 82 с.
7. Хирманов В.И., Емельянов И.В., Крутиков А.П., Тюрина Т.В. Меркулова И.К., Смирнов А.К. Реакции артериального давления "white coat". Распознавание, клиническое значение // Артериальная гипертензия. — 2001. — Т. 7, №1. — С. 57—60.
8. Чефранова Ж.Ю. Идиопатическая артериальная гипотензия. Клиника. Диагностика. Лечение. — М.: Медицина, 2005.
9. Atkins N., Mee F., O'Brien E. A customised international database system for storing and analyzing ambulatory blood pressure measurements and related data (Abstract) / Atkins N., Mee F., O'Brien E. // J. Hypertens. — 1994. — №12. — P. 23.
10. Bengtsson C. Prevalence of subjectively experienced in a population sample of women with special reference to women with arterial hypertension / Bengtsson C. et al // Stand J. Prim Health Care. — 1987. — Vol. 5. — P. 155—162.
11. Guo Z. et al. Low blood pressure and incidence of dementia in a very old sample: dependent on initial cognition // J. Am. Geriatr. Soc. — 1999. — Vol. 47, №6. — P. 723—726.
12. O'Brien E. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in men and women aged 17 to 80 years: the Allied Irish Bank Study / O'Brien E. et al. // J. Hypertens. — 1991. — Vol. 9. — P. 355—360.
13. Owens P. et al. Arterial hypotension: prevalence of low blood pressure in the general population using ambulatory blood pressure monitoring // J. Hum. Hypertens. 2000. Apr. — Vol. 14, №4. — P. 243—247.
14. Rosengren A. et al. Low blood pressure and self-perceived well-being in middle aged men // BMJ. — 1993. — Vol. 306. — P. 243—246.
15. Satish et al. Clinical significance of falling blood pressure among older adult // J. Clin. Epidemiol. — 2001. — Vol. 54, №9. — P. 961—967.

Significance of neurological symptoms in diagnostic of the arterial hypotension

GIZATULINA L.A., PUZIN M.N., KROUGOVIKH N.F.

Institute of Advanced Studies, Federal Medico-Biological Agency, Moscow, Russia

This work includes results of computer analysis of general clinical complaints and results of standart neurological examination of patients with idiopathic arterial hypotension (IAH ICD code I 95.0) divided into 4 age groups: 20—29, 30—39, 40—49, 50—59, and control groups of practically healthy women of identical age. Conditional ratings of symptoms in IAH diagnostics are defined according to criteria of credibility, discriminant and regressional data analysis are conducted. Their different place is indicated in defining diagnosis, analysis of dynamics and severity of disease.

Key words: leurological symptoms, arterial hypotension

Комментарий по поводу статьи В.Л. Козловского и И.В. Прахье "Стойкие нарушения поведения у мышей, вызванные поочередными введениями фенамина и галоперидола"

АНТИПИН И.И.

Психоневрологический диспансер, Набережные Челны, Россия

Опубликованная в журнале "Нейронауки" статья В.Л. Козловского и И.В. Прахье "Стойкие нарушения поведения у мышей вызванные поочередными введениями фенамина и галоперидола" [1], наряду с интересом к затронутой авторами проблеме, вызвала ряд вопросов, заслуживающих продолжения дискуссии. В частности, со времени исследований А. Carlsson (и многих других работ), которые легли в основу дофаминовой теории шизофрении, появилось огромное количество новых работ, направленных на понимание генеза и механизмов развития шизофрении. Следует отметить необходимость учета этих работ авторами опубликованной статьи.

В настоящее время негативную симптоматику шизофрении связывают с нарушениями взаимодействий серотонинергической и дофаминергической систем на уровне префронтальной коры. Наличие позитивной симптоматики, с современных позиций нейронауки, объясняется не только с гиперактивностью дофаминовых структур (например, в мезолимбической области), но и с серотонинергическими процессами, и с их модулирующим влиянием на глутаматергическую систему [9]. Именно эти представления были положены в основу создания атипичных нейролептиков (антипсихотиков) [14, 15]. Сегодня также активно изучается роль NMDA рецепторов в генезе шизофрении [3, 7, 13], в частности, показана антидефицитарная активность глутаматергических препаратов в нескольких плацебо — контролируемых исследованиях [11, 16].

В этой связи, учитывая имеющиеся современные данные, взгляд на генез как позитивной, так и негативной симптоматики лишь в связи с дофаминергической нейротрансмиссией [4] (и предположение о связанных с ней "флюктуирующих процессах", на что делают акцент авторы [1]) представляется несколько упрощенным.

Также довольно спорной представляется оценка авторами современного положения в области моделирования психозов у животных: "...в эксперименте на животных моделировалось не состояние психоза как таковое, а проявления интоксикации вызванной дофамин-позитивными препаратами" [1]. Авторы, в частности, исходят из постулата, что галоперидол и фенамин являются соответственно антагонистом и агонистом дофамина. На наш взгляд, данные представления в известной мере абстрактны, и применять их не совсем верно в той ситуации, когда мы рассматриваем нейротрансмиссию в условиях, одновременного влияния этих веществ на синапсы *in vivo*. Галоперидол имеет высокую аффинность к D₂ рецептору и бло-

кирует его фактически необратимо (на весь период жизни рецептора, который равен примерно двум неделям). Сложно понять, может ли как-то повлиять на процент вступивших в адгезию с галоперидолом дофаминовых рецепторов фенамин [6]. Для понимания роли гиперстимуляции амфетамином (фенамином) незаблокированных дофаминовых рецепторов следовало определить процент "свободных" рецепторов у животных в данном опыте. Учитывая примененные в работе высокие дозы галоперидола, количество свободных рецепторов, вероятно, было невысоким. Соответственно, говорить о цикличности или о флюктуирующем характере влияний действующих веществ в дофаминергических структурах в данном опыте не представляется возможным.

При анализе полученных данных [1] следует учесть, что галоперидол не является высокоселективным агентом. Помимо влияния на дофаминергическую нейротрансмиссию, значительная доля его эффектов связана с гистаминовыми (H₁ и H₂) рецепторами, адренорецепторами (α₁ и α₂), а так же с мускариновыми и серотониновыми рецепторами [5]. Это же относится и ко второму агенту — фенамину. Авторы статьи позиционируют механизм действия фенамина как непрямого адреномиметика, способного блокировать обратный захват дофамина, что можно считать верным лишь отчасти. Большую роль в реализации воздействия на мозговые механизмы играет способность фенамина вызывать активное высвобождение из гранул пресинаптического нейрона норадреналина, серотонина и дофамина — и, таким образом, стимулировать центральные норадренергические, серотонинергические и дофаминергические рецепторы. Небольшое ингибирующее влияние фенамина на активность моноаминоксидазы и торможение обратного нейронального захват дофамина и норадреналина не может являться основным механизмом действия этого быстрого и мощного психостимулятора [2].

Влияние галоперидола и фенамина на несколько нейромедиаторных систем обуславливает возможность психических феноменов, которые не связаны с воздействием на дофаминовые структуры, но могли значительно повлиять на поведение животных. Так как галоперидол снимает тормозящее влияние дофамина на синтез пролактина, можно предположить, что поведение мышей в тестах в какой-то мере могло быть связано и с влиянием пролактина, в том числе депрессогенным [12]. Учитывая то, что два из трех тестов в данном исследовании были направлены на оценку тревожности и депрессивности, полагаю целе-

сообразным определением изменений уровня пролактина в данной работе.

Кроме того, процент оккупации дофаминовых рецепторов в эксперименте не оценивался. Однако, исходя из достаточно высокой дозы вводимого мышам галоперидола (5 мг/кг), можно предположить о высокой степени рецепторной блокады. Вряд ли в таком случае авторам удалось избежать появления у животных неврологических экстрапирамидных нарушений, происходящих вследствие блокады дофаминных структур в нигростриальной области. На этом фоне сложно ограничиться объяснением изменений в поведении мышей, не учитывая вероятные неврологические нарушения, оценка которых также могла бы быть полезна в обсуждаемом исследовании [1].

Так, авторы оценили состояние, полученное в ходе опытов у животных, как состояние, "...которое напоминает состояние шизофренического дефекта, ведущими проявлениями которого являются нарушения в эмоциональной сфере и снижении волевых качеств..." [1]. С учетом вышеизложенного, с этим сложно согласиться. Считать полученные авторами статьи состояния у мышей именно "апатно-абулическими" не позволяет большое количество факторов, которые могли существенно повлиять на результаты опыта (но не были полностью учтены в работе), а также, некоторые исходные допущения, не в полной мере согласующиеся с современными представлениями о нейрофизиологии шизофрении.

Кроме того, если отбросить все возражения и согласиться с интерпретацией авторов о том, что наблюдались именно негативные симптомы шизофрении, то более вероятно, что в результате опыта были получены и зафиксированы проявления так называемого нейролептик-индуцированного дефицитарного синдрома (neuroleptic-induced deficit syndrome, NIDS) [8]. При этом амфетамин действовал лишь по типу своеобразного корректора, "сглаживая" симптоматику NIDS [10], а не вызывал "флюктуации", как предполагается в работе В.Л. Козловского и И.В. Прахье [1].

Не исключена вероятность и другого сценария: значительное истощение дофаминовых депо (под действием амфетамина за время опыта), что в итоге лишь усилит проявления NIDS и расстройств неврологического характера. В этой связи полагается целесообразным проведение дополнительного исследования на двух группах жи-

вотных, которые получали бы только галоперидол и фенетамин. Развившиеся при такой изолированной "терапии" состояния можно было бы сравнивать с уже полученными в опытах данными.

Список литературы

1. Козловский В.Л., Прахье И.В. Стойкие нарушения поведения у мышей, вызванные поочередными введениями фенетамина и галоперидола // Нейронауки — 2006. — №2. — С. 13—17.
2. AHFS Drug Information. — 2004.
3. Coyle J.T., Tsai G., Goff D. Converging evidence of NMDA receptor hypofunction in the pathophysiology of schizophrenia // Ann. NY Acad. Sci. — 2003. — Vol. 1003. — P. 318—327.
4. Jones H.M., Pilowsky L.S. Dopamine and antipsychotic drug action revisited // Br. J. Psychiatry — 2002. — Vol. 181. — P. 271—275.
5. International Programme on Chemical Safety; Poisons Information Monograph: Haloperidol <http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/haloperi.htm> — 2006.
6. Kapur S., Barsoum S.C., Seeman P. Dopamine D2 receptor blockade by haloperidol: 3H-raclopride reveals much higher occupancy than EEDQ // Neuropsychopharmacol. — 2000. — Vol. 23. — P. 595.
7. Konradi C., Heckers S. Molecular aspects of glutamate dysregulation: implications for schizophrenia and its treatment // Pharmacol. Therap. — 2003. — Vol. 97. — P. 153—179.
8. Lewander T. Neuroleptics and the neuroleptic-induced deficit syndrome // Acta Psychiatr. Scand. Suppl. — 1994. — Vol. 380. — P. 8—13.
9. Lieberman J.A., Mailman R.B., Duncan G. et al. Serotonergic basis of antipsychotic drug effects in schizophrenia // Biol. Psychiatry — 1998. — Vol. 44. — P. 1099—1117.
10. MICROMEDEX Thomson Health Care // USPDI — Drug Information for the Health Care Professional (23rd ed). — Vol. 1. — 1457 p.
11. Moller H.J. Management of the negative symptoms of schizophrenia: new treatment options // CNS Drugs. — 2003. — Vol. 17. — P. 793—823.
12. Moore K.E., Lookingland K.J. Dopaminergic neuronal systems in the hypothalamus / Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress // Edited by Bloom FE, Kupfer DJ. New York, Raven Press — 1994. — P. 245—256.
13. Olney J.W., Farber N.B. Glutamate receptor dysfunction and on ionotropic glutamate receptors in rats // Synapse — 1995. — Vol. 52. — P. 998—1007.
14. Roth B.L., Sheffler D., Potkin S.J. Atypical antipsychotic drug actions: Unitary or multiple mechanisms for "atypicality" // Clin. Neurosci. Res. — 2003. — Vol. 3. — P. 107—117.
15. Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action // Can. J. Psychiatry. — 2002. — Vol. 47. — P. 27—38.
16. Tuominen H.J., Tiihonen J., Wahlbeck K. Glutamatergic drugs for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis // Schizophr. Res. — 2005. — Vol. 72. — P. 225—234.

**Comment on Kozlovsky and Prakhie
"Persistent behavioral disorders in mice
caused by alternating injections of amphetamine and haloperidol"**

ANTIPIN I.I.

Psychoneurology Clinic, Neberezhny Chelny, Russia

К вопросу об экспериментальном моделировании психотических расстройств (комментарий к статье В.Л. Козловского и И.В. Прахье)

КАЛУЕВ А.В.

Национальный институт психического здоровья, Бетесда, США

Проблема моделирования психотических расстройств затронута в недавней работе В.Л. Козловского и И.А. Прахье [2], опубликованной в журнале "Нейронауки". Вызывая хронический дисбаланс центральных медиаторных систем (прежде всего — дофамина) путем поочередного введения антипсихотического препарата галоперидола и непрямого адреномиметика фенамина (амфетамина), авторы продемонстрировали апатобулия-подобные изменения поведения мышей, интерпретируемые как возможное развитие у них психотических состояний.

Предложенная модель и ее возможная патогенетическая интерпретация [2], безусловно, заслуживают внимания и дискуссии. Вместе с тем, на наш взгляд, необходима дальнейшая фармакологическая и физиологическая валидация данной модели — в частности, с использованием других антипсихотических препаратов, а также тестирования базовых физиологических функций ЦНС (например, препульс-ингибирования [14], таблица). Кроме того, необходима непосредственная оценка состояния дофаминергической системы мышей в данной модели — анализ уровня дофамина, а также возможных изменений дофаминовых рецепторов (плотности, связывания) и метаболизма (захвата). Наконец, важна параллельная оценка состояния других медиаторных систем, в первую очередь серотонина и ГАМК [13, 16] (изменения в которых описаны при введении амфетамина (см, например, [25]), и которые могут частично обуславливать наблюдаемые эффекты). Как справедливо отмечается в дискуссии [1], наличие позитивной симптоматики связано не только с гиперактивностью дофаминергической системы, но и с серотонинергическими процессами и их модулирующим влиянием на глутаматергическую систему, являясь основой для создания атипичных нейролептиков. В статье Козловского и Прахье [2] предложено интересное направление для дальнейших исследований в данной области. Комплексный анализ нейрохимических данных и их сопоставление с известными нейрохимическими изменениями в других моделях шизофрении, а также проведение параллелей с клиническими данными [31], позволит с большей степенью уверенности использовать предложенную модель в биомедицинских исследованиях в области изучения шизофрении.

Полагается целесообразным сделать также ряд общих комментариев по проблеме экспериментального моделирования психозов. Классическая дофаминергическая теория психозов подразумевает, что шизофрения связана с повышенной дофаминергической активностью (прежде всего в мезолимбических структурах), что хорошо согласуется с психотическим действием стимуляторов дофами-

нергической системы, и антипсихотическим действием ее ингибиторов [3, 13, 30] (таблица). Способность препаратов антагонизировать эффекты амфетамина является традиционной моделью для скрининга антипсихотических препаратов. Острое или хроническое введение амфетамина вызывает пропсихотические изменения в поведении животных (гиперлокомоцию, усиление груминга) [10, 19].

Вместе с тем, введение амфетамина в малых дозах (1,5 мг/кг) вызывало снижение агрессивности и повышение доли защитного поведения у мышей после второго введения (с интервалом в 5 дней), сопоставимые с эффектами однократного введения препарата [28]. Это позволяет рассматривать агонистическое поведение как один из параметров при моделировании психозов [28]. Данный вывод, в целом, согласуется с опытами [2], отмечающими изменение агрессивности у мышей в указанной модели при поочередном введении (через день) в течение 12 дней галоперидола и более высокой дозы амфетамина (10 мг/кг).*

Важная роль в патогенезе психозов принадлежит глутаматергической системе, прежде всего NMDA рецепторам [4, 9]. Гипофункция NMDA рецепторов приводит к сенсомоторным нарушениям, являющимся патогенетическим маркером шизофрении [9]. Мыши, мутантные по гену R1 субъединицы NMDA рецепторов, демонстрируют нарушение препульс-ингибирования, позволяя рассматривать их в качестве генетической модели шизофрении [9]. Хроническое введение фенциклидина — антагониста NMDA рецепторов — вызывает поведенческие изменения, напоминающие аналогичные эффекты психотических препаратов, в том числе — выраженные усиление и нарушение организации (микроструктуры) груминга [4]. В этой связи, например, оценка груминга и его организации, помимо изученных показателей, могла бы быть полезна при анализе вызываемых эффектов в работе [2].

Использование нейрофизиологических методов также целесообразно с точки зрения валидации моделей психозов. Феномен негативности согласования (НС), открытый Р. Наатаненом, в настоящее время широко используется в клинике для оценки сенсорных дисфункций при шизофрении (см. [3]). Недавние работы [34] указывают на принципиальную возможность регистрации НС у животных, что открывает перспективы применения данного метода для нейрофизиологической валидации модели, предложенной [2]. Большие возможности для моделирования

* См., однако, данные об исчезновении эффекта при более частом (ежедневном) введении амфетамина, что указывает на влияние сразу нескольких факторов, в том числе дозы и режима введения [28].

Экспериментальные модели шизофрении (по [12–14])

Модель	Механизм, детали	Комментарий, литература
1. Фармакологические модели		
Введение психостимулянтов (грызуны)	Гиперактивация дофаминергической системы	Амфетаминовая гиперлокомотория, стереотипии (см. также [32])
Введение галлюциногенов (грызуны)	Вызванные галлюцинации (ЛСД)	Множественные механизмы, неясный этиогенез
Введение других психотропов (грызуны)		Например, кортиколиберина [7], атипичских антипсихотиков [8]
Скрининг антипсихотиков		[30]
2. Физиологические модели		
Сенсомоторный гейтинг (грызуны)	Препульс-ингибирование	В том числе эффекты препаратов, линий и мутаций [12, 14, 27]
Негативность рассогласования (мышь?)		Требуется дальнейшей валидации на животных [34]
Повреждения гиппокампа (при введении токсина, крысы)	Рассогласование когнитивных функций	[29]
3. Поведенческие модели		
Ранняя социальная изоляция (депривация)	Множественные механизмы	Возможно перекрывание с тревогой, депрессией
Аномальное социальное поведение, кросс-фостеринг (мышь)		[21]
Скрининг пространственных и кинематических характеристик	Например, при тестировании новых препаратов	[23]
4. Патологии развития		
Нейроэндокринные нарушения (гормоны — модуляторы развития ЦНС, крысы)	Гиповитаминоз Д	См. обзор в [24]
Постнатальные повреждения миндалины (крысы)	Сочетание эмоциогенной и возможной трофической функции миндалины	Также сниженная чувствительность к стрессу [33]
5. Генетические модели		
Нокаутные животные	Мышь, мутантная по генам адрено-, дофаминовых, серотониновых и глутаматных рецепторов, другие мутации	[5, 9, 12, 14, 18, 35]; см. также базу данных [26]
Тканеспецифичный нокаут		[36]
Индукцированный нокаут		
Оценка экспрессии маркерных генов в ЦНС	На фоне введения психотропных препаратов	[20] (также при генетических и др. манипуляциях [11])

шизофрении открываются и при использовании генетически модифицированных животных (см. обстоятельные обзоры [12–14], таблица).

Наконец, интересные данные позволяют говорить о моделировании различных стадий патогенеза — в т.ч. продромальной стадии шизофрении [32], что представляет собой принципиально новый (клинически значимый) класс моделей, рассчитанный на раннюю диагностику и превентивный характер терапии. Отметим, что в настоящее время распространенность шизофрении составляет порядка 1% [15] и, возможно, больше (с учетом латентного характера данного заболевания). Шизофрения является как генетически обусловленным, так и стресс-зависимым расстройством ЦНС [12–15, 21, 31]. Патогенез шизофрении отмечается на фоне изменения как минимум пяти различных психологических характеристик [17] при участии ряда специфических структур мозга [6]. При этом, в отличие от других областей фармакологии, за последние 50 лет отмечается колоссальный дефицит как идей и новых путей терапии, так и основанных на них новых классов антипсихотических препаратов [22]. С учетом вышеизложенного, появление в отечественной литературе новых подходов к экс-

периментальному моделированию различных аспектов шизофрении [2], и активной научной дискуссии по данной теме [1], можно только приветствовать.

Список литературы

1. Антипин И.И. Комментарий по поводу статьи В.Л. Козловского и И.В. Прахье "Стойкие нарушения поведения у мышей, вызванные поочередными введениями фенамина и галоперидола" // Нейронауки — 2006. — №4.
2. Козловский В.Л., Прахье И.В. Стойкие нарушения поведения у мышей, вызванные поочередными введениями фенамина и галоперидола // Нейронауки — 2006. — №2. — С. 13–17.
3. Нуца Н.А., Калужев А.В. Современная биологическая психиатрия: проблемы и перспективы // Нейронауки — 2006. — №3. — С. 23–30.
4. Audet M.C., Goulet S., Dore F.Y. Repeated subchronic exposure to phencyclidine elicits excessive atypical grooming in rats // Behav. Brain Res. — 2006. — Vol. 167. — P. 103–110.
5. Bontekoe C.J., McIlwain K.L., Nieuwenhuizen I.M. et al. Knockout mouse model for Fxr2: a model for mental retardation // Hum. Mol. Genet. — 2002. — Vol. 11. — P. 487–498.
6. Chudasama Y., Robbins T.W. Functions of frontostriatal systems in cognition: Comparative neuropsychopharmacological studies in rats, monkeys and humans // Biol. Psychol. — 2006. — in press.
7. Conti L.H., Murry J.D., Ruiz M.A., Printz M.P. Effects of corticotropin-releasing factor on prepulse inhibition of the acoustic startle

- response in two rat strains // *Psychopharmacol.* — 2002. — Vol. 161. — P. 296—303.
8. Dall'Igna O.P., Tort A.B., Souza D.O., Lara D.R. Cinnarizine has an atypical antipsychotic profile in animal models of psychosis // *J. Psychopharmacol.* — 2005. — Vol. 19. — P. 342—346.
9. Duncan G.E., Moy S.S., Perez A. et al. Deficits in sensorimotor gating and tests of social behavior in a genetic model of reduced NMDA receptor function // *Behav. Brain Res.* — 2004. — Vol. 153. — P. 507—519.
10. Ellison G.D., Eison M.S. Continuous amphetamine intoxication: an animal model of the acute psychotic episode // *Psychol. Med.* — 1983. — Vol. 13. — P. 751—761.
11. Fatemi S.H., Pearce D.A., Brooks A.I., Sidwell R.W. Prenatal viral infection in mouse causes differential expression of genes in brains of mouse progeny: a potential animal model for schizophrenia and autism // *Synapse.* — 2005. — Vol. 57. — P. 91—99.
12. Gainetdinov R.R., Mohn A.R., Caron M.G. Genetic animal models: focus on schizophrenia // *Trends Neurosci.* — 2001. — Vol. 24. — P. 527—533.
13. Geyer M.A., Markou A. Animal models of psychiatric disorders / Bloom F.E., Kupfer D.J. *Psychopharmacology: The fourth generation of progress.* — N.Y., 1995. — P. 787—798.
14. Geyer M.A., McIlwain K.L., Paylor R. Mouse genetic models for prepulse inhibition: an early review // *Mol. Psychiatry.* — 2002. — Vol. 7. — P. 1039—1053.
15. Gogos J.A., Gerber D.J. Schizophrenia susceptibility genes: emergence of positional candidates and future directions // *Trends Pharmacol. Sci.* — 2006. — in press.
16. Guidotti A., Auta J., Davis J.M. et al. GABAergic dysfunction in schizophrenia: new treatment strategies on the horizon // *Psychopharmacol.* — 2005. — Vol. 180. — P. 191—205.
17. Gurrera R.J., Dickey C.C., Niznikiewicz M.A. et al. The five-factor model in schizotypal personality disorder // *Schizophr. Res.* — 2005. — Vol. 80. — P. 243—251.
18. Hiroi N., Zhu H., Lee M. et al. A 200-kb region of human chromosome 22q11.2 confers antipsychotic-responsive behavioral abnormalities in mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* — 2005. — Vol. 102. — P. 19132—19137.
19. Hollingsworth E.M., Mueller K. Patterns of locomotor and stereotypic behavior during continuous amphetamine administration in rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1988. — Vol. 30. — P. 535—537.
20. Ito C. Analysis of overall gene expression induced by amphetamine and phencyclidine: novel targets for the treatment of drug psychosis and schizophrenia // *Curr. Pharm. Des.* — 2002. — Vol. 8. — P. 147—153.
21. Insel T.R. Developmental psychobiology for public health: a bridge for translational research // *Dev. Psychobiol.* — 2005. — Vol. 47. — P. 209—216.
22. Insel T.R., Scolnick E.M. Cure therapeutics and strategic prevention: raising the bar for mental health research // *Mol. Psychiatry.* — 2006. — Vol. 11. — P. 11—17.
23. Kafafi N., Elmer G.I. Activity density in the open field: a measure for differentiating the effect of psychostimulants // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 2005. — Vol. 80. — P. 239—249.
24. Kalueff A.V. Vitamin D system as a target for novel neurotropic drugs // *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disordr.* — 2006 — in press.
25. Lillrank S.M., Oja S.S., Saransaari P., Seppala T. Animal models of amphetamine psychosis: neurotransmitter release from rat brain slices // *Int. J. Neurosci.* — 1991. — Vol. 60. — P. 1—15.
26. Mouse Genome Informatics Database (www.jax.org) 2001—2006.
27. Mouse Phenome Database (www.jax.org) 2001—2006.
28. Moro M., Salvador A., Simon V.M. Effects of repeated administration of d-amphetamine on agonistic behaviour of isolated male mice // *Behav. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 8. — P. 309—318.
29. Olypher A.V., Klement D., Fenton A.A. Cognitive disorganization in hippocampus: a physiological model of the disorganization in psychosis // *J. Neurosci.* — 2006. — Vol. 26. — P. 158—168.
30. Park W.K., Jeong D., Cho H. et al. KKHA-761, a potent D3 receptor antagonist with high 5-HT1A receptor affinity, exhibits antipsychotic properties in animal models of schizophrenia // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 2005. — Vol. 82. — P. 361—372.
31. Siever L.J., Davis K.L. The pathophysiology of schizophrenia disorders: perspectives from the spectrum // *Am. J. Psychiatry.* — 2004. — Vol. 161. — P. 398—413.
32. Tenn C.C., Fletcher P.J., Kapur S. A putative animal model of the "prodromal" state of schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* — 2005. — Vol. 57. — P. 586—593.
33. Terpstra J., Gispen-De Wied C.C., Broekhoven M.H. et al. Attenuated stress responsiveness in an animal model for neurodevelopmental psychopathological disorders // *Eur. Neuropsychopharmacol.* — 2003. — Vol. 13. — P. 249—256.
34. Umbricht D., Vyssotki D., Latanov A., Nitsch R., Lipp H.P. Deviance-related electrophysiological activity in mice: is there mismatch negativity in mice? // *Clin. Neurophysiol.* — 2005. — Vol. 116. — P. 353—363.
35. Wang Y., Xu R., Sasaoka T. et al. Dopamine D2 long receptor-deficient mice display alterations in striatum-dependent functions // *J. Neurosci.* — 2000. — Vol. 20. — P. 8305—8314.
36. Yee B.K., Balic E., Singer P. et al. Disruption of glycine transporter 1 restricted to forebrain neurons is associated with a procognitive and antipsychotic phenotypic profile // *J. Neurosci.* — 2006. — Vol. 26. — P. 3169—3181.

On the problem of experimental modeling of psychoses (comment on Kozlovsky, Prakhie, 2006)

KALUEFF A.V.

National Institute of Mental Health, Bethesda, USA

Письмо в редакцию: ответ на письмо И.И. Антипина и комментарий А.В. Калугина к статье "Стойкие нарушения поведения у мышей, вызванные поочередными введениями фенамина и галоперидола"

КОЗЛОВСКИЙ В.Л.

Психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

Авторы выражают искреннюю признательность коллегам [1, 3], включившимся в обсуждение проблемы, поднятой в статье В.Л. Козловского и И.В. Прахье [4]. Изучение патогенеза шизофрении и поиск новых активных препаратов невозможны без разработок адекватных моделей заболевания. По мнению авторов статьи, для шизофрении это должны быть модели, учитывающие, прежде всего, хронификацию и прогрессивность течения патологического процесса. Как отмечается в работе [3], за исключением "генетических" моделей, на этом пути "патологического" ничего не создано. Полученные "генетические" мутанты ввиду ограниченных сведений о "первичности" вовлечения и "удельном весе" отдельных классов рецепторов в развитии патологии не могут рассматриваться как модели, удовлетворяющие критериям хронификации и прогрессивности течения, поскольку выхватывают из динамического процесса (чаще всего лишь отдельные статические) картины фрагментов/частей патогенеза прогрессивного психоза.

В статье [4] авторы пытались отразить феноменологический характер работы. Сам же феномен (стойкие нарушения поведения) обозначен уже в названии статьи. Вопросы, связанные с обсуждением полученных результатов, вторичны по отношению к самому полученному результату, который указывает на то, что у животных, получающих поочередно галоперидол и фенамин, развиваются стойкие поведенческие нарушения. Характер этих нарушений укладывается в известные рамки негативных проявлений, ассоциированных с симптомами шизофрении [2]. Авторам работы неизвестны методы, позволяющие столь полно моделировать такое заболевание, как хронический прогрессивный психоз, с возможностью параллельной оценки как позитивной, так и негативной симптоматики.

На сегодняшний день нет "полноценных" моделей шизофрении, позволяющих учитывать, с одной стороны, прогрессивность и хронический характер болезни, а с другой, оба полюса симптоматики — "плюс"/"минус", определяемые у больных. Предлагаемая нами методика создания у животных прогрессивного хронического психотического нарушения позволяет учитывать обе клинические составляющие хронического психоза в едином временном континууме [4].

В качестве "возмущающего" нейрохимического воздействия, приводящего к появлению как "позитивных",

так и "негативных" симптомов, было выбрано поочередное введение фенамина и галоперидола в высоких дозах. Последние обеспечивали на протяжении всего опыта формирование выраженных поведенческих симптомов, связанных со стимуляцией (локомоторное возбуждение) и блокадой (каталептогенное поведение) дофаминергических процессов (при желании те и другие можно регистрировать в ходе всего опыта).

Действительно, учитывая условия эксперимента и отсутствие должной "фармакологической чистоты" препаратов, говорить об избирательном нейрохимическом действии не представляется возможным. Однако авторы статьи акцентировали внимание на дофаминергических механизмах лишь потому, что на уровне формирования поведенческих феноменов в эксперименте испытываемые препараты выступают антагонистами. Более того, авторы намеренно брали очень высокие дозы тест-препаратов для того, чтобы вызвать формирование крайне выраженных поведенческих реакций, рассчитывая не только на первичное, но и на вторичное вовлечение других нейромедиаторных систем. Поэтому в соответствии с замечанием [1], что негативную симптоматику связывают с нарушениями взаимодействий серотонинергической и дофаминергической систем на уровне префронтальной коры, укажем, что и в наших опытах не все оказывается однозначно замкнутым на дофаминергическую передачу. Тем не менее, именно дофаминнегативный характер действия выявлен как у типичных, так и у атипичных антипсихотиков [8, 15]. Авторам работы не известен ни один антипсихотик, у которого не отмечалась бы эта активность. А поскольку на уровне формирования поведенческих феноменов испытываемые препараты в эксперименте выступают антагонистами, то авторы статьи [4] не видели проблемы в том, чтобы не отвлекаться на темы, не имеющие прямого отношения к данной работе (ВАК, серотонин, ГАМК-ергическая передача, пролактин и пр.), а сосредоточили усилия на феноменологическом уровне постановки эксперимента.

Относительно оккупации рецепторов, их жизни и фармакологических эффектов автор комментария [1] указывает, что для понимания роли гиперстимуляции амфетамином (фенамином) не заблокированных дофаминовых рецепторов, следовало определить у животных в данном опыте (учитывая высокие дозы галоперидола) количество свободных рецепторов. Измерение процента оккупации рецепторов эндо- и экзогенными препаратами, а

также исследование продолжительности их жизни являются поистине абстрактными величинами. Известно, что любые белковые структуры стареют и метаболизируют, но процесс этот не дискретен, а непрерывен, а количество рецепторов, отнюдь не сродни числу Авогадро или постоянной Больцмана. Именно последовательность, непрерывность и авторегуляция синаптической активности предохраняет медиаторные системы от полной блокады и гипервозбуждения. Трудно оценить последствия, которые могли бы произойти в организме, если встать на позицию [1] и представить, что галоперидол необратимо и полностью выключил все D2-рецепторы.

Кроме того, понятия антагонизма между галоперидолом и фенамином вовсе не абстрактны [1]. Действительно, ссылка на "рецепторную" работу хороша, но почему тогда в условиях тотальной блокады D2 рецепторов у наших животных каталепсия исчезает через 8—10 часов, а через сутки (после, казалось, нормального поведения) вновь развивается на фоне следующей инъекции галоперидола? Это сложно объяснить с приведенной точки зрения. Но если иметь в виду, что *in vivo* ресинтез рецепторных молекул происходит более или менее равномерно (в наших условиях образование рецепторов, вероятно, могло и ускориться из-за активации в системе обратной регуляции "денервированной структуры"), а не дискретно раз в две недели, то в соответствии с известными данными по фармакокинетике препаратов все укладывается в регистрируемые реакции. $T_{1/2}$ для галоперидола менее суток, у крыс в ЦНС препарат не определяется через 24 ч [7], период биологической активности фенамина много меньше [12]. Таким образом, через 24 ч после введения препаратов в мозг животных они не могли определяться. Однако мы не исключаем, что вызываемые ими нейрохимические эффекты были столь же кратки. Более того, мы предполагаем, что препараты могли "работать" в качестве триггеров, запуская сложные и длительные нейрохимические реакции [13]. Поэтому естественное пожелание автора комментария [3] является в известной мере и руководством к действию для валидации модели.

В дискуссии И.И. Антипин [1] пишет, что сложно согласиться с апато-абулической трактовкой наших данных, отмечая, что считать полученные состояния у мышей именно апато-абулическими не позволяют многие факторы, которые могли существенно повлиять на результаты опыта, но не были учтены в работе, а также некоторые исходные допущения, не полностью согласующиеся с современными представлениями о нейрофизиологии шизофрении [1].

Авторы с трудом представляют, какие факторы (температура, влажность, другие?) и как могли повлиять на результаты исследования — вызывать обратный эффект в тестах? Даже если исходные допущения и вовсе не согласуются с современными представлениями, они не могут быть отвергнуты без соответствующей экспериментальной проверки. Дофаминовая гипотеза инициации психоза в подобной проверке не нуждается и отвергнута быть не может. Вопрос может стоять в связи с расширением границ и уточнением роли дофамина и выявлением вторичной вовлеченности, связанных с дофаминовой гиперактивностью (в ходе патогенеза) других нейрохимических систем.

Нам кажется, что можно не соглашаться с трактовками и обсуждением полученных результатов, но выводы

формулируются на основании результатов проведенного исследования, и не соглашаться с ними можно лишь после получения данных об отсутствии воспроизводимости результатов. Последние были связаны с симптомами, которые авторы расценивали как эквивалент апато-абулии.

Даже если отбросить все возражения и согласиться с авторами в том, что наблюдалась именно минус-симптомы, то более вероятно, что в результате опыта были получены и зафиксированы проявления так называемого нейрорептик-индуцированного дефицитарного синдрома (NIDS) — говорится в письме [1] в ответ на статью [4]. Но как же тогда трактовать восстановление нормального поведения после окончания каталепсии у подопытных мышей? Как можно игнорировать стимулирующие эффекты амфетамина, возникающие на следующие сутки после действия нейрорептика? Это не NIDS!

И.И. Антипин [1] указывает, что не исключена вероятность и другого "сценария", а именно, — значительного истощения дофаминовых депо под действием амфетамина за время опыта, что в финале лишь усиливало бы проявления NIDS и расстройств неврологического характера. Безусловно, так бывает у наркоманов. С этим можно согласиться и это не противоречит исходной гипотезе. Однако в наших опытах галоперидол предотвращал действие фенамина и, кроме того, известная вторичная активация моноаминергических систем нейрорептиками в виде активации моноаминергической передачи существенно ограничивает ценность подобной идеи [6, 14].

Оппонент предлагает разрешить дискуссию, поставив ряд опытов: провести дополнительное исследование на двух группах животных, которые получали бы только галоперидол и только фенамин. Развившиеся при такой изолированной "терапии" состояния можно было бы сравнивать с уже полученными в опытах данными [1]. Но авторы статьи [4] не могут принять это предложение в качестве продолжения исследования. Во-первых, в первом случае, это будет чистый NIDS (см. выше) — результат понятен и однозначен. Что касается второго случая, то острые эффекты известны — стимулирующее, оно же "ложноантидепрессивное" и "анксиогенное" при острых введениях [16], а при хронических — "наркомания" [10, 11].

В качестве заключения следует заметить, что авторы сосредоточили свое внимание на роли дофаминергической передачи в развитии хронического прогрессивного психоза исходя из следующих соображений:

- несмотря на декларируемые механизмы действия новых антипсихотиков на психотическую симптоматику, в спектре их нейрохимической активности доказывался антидофаминовый механизм [8, 15]. Интоксикация дофаминпозитивными средствами у человека вызывает симптомы, подобные параноидной шизофрении [17];
- злоупотребление препаратами дофаминпозитивного механизма приводит к развитию нейродегенеративных изменений [9], а злоупотребляющие со временем демонстрируют "негативную" симптоматику [10, 11];
- сложность моделирования хронического прогрессивного психоза на животных связана с отсутствием регистрации и измерения интенсивности коррелятов "позитивных симптомов" (специфически они не описаны ни для ЛСД, ни для мескалина, ни для других психотомиметиков, но описаны для амфетаминов). В эксперименте, в отличие от клинических условий проще выявить и изме-

речь как раз "негативный симптом", а предложенный нами способ позволяет оценить как "плюс", так и "минус"-симптомы, причем в одном временном континууме моделирования психической патологии.

Естественно, дофаминовая гипотеза и ранее имела "уязвимые" места, которые можно суммировать в том, что острое введение антипсихотиков вызывает развитие антипсихотической активности только через 6—8 недель, а экстрапирамидные нарушения и рост пролактина отмечаются сразу после блокады рецепторов ДА [5]. Данный факт (латентный период действия препаратов), на взгляд авторов, указывает на то, что для развития специфического эффекта необходима значительная нейрхимическая перестройка гомеостаза ЦНС. Феномен хронической болезни, это постоянное изменение активности нейрхимических систем в течение всего периода заболевания. Поэтому наряду с разделением патогенетических этапов (модели, указанные в комментариях [3]) всегда будет необходима и целостная картина развития болезни (чтобы не потерять лес за деревьями), которую и попытались выставить на обсуждение авторы настоящей статьи [4]. Данная постановка эксперимента хотя и в малой степени, но может быть ассоциирована с устойчивым патологическим состоянием, чего лишены прочие модели с острым, однократным и агрессивным воздействием.

Список литературы

1. Антипин И.И. Комментарий по поводу статьи В.Л. Козловского и И.В. Прахье "Стойкие нарушения поведения у мышей, вызванные поочередными введениями фенамина и галоперидола" // Нейронауки. — 2006. — №4
2. Гельдер М., Гэт Д., Мейо Р. Оксфордское руководство по психиатрии // Киев, "Сфера". — 1997. — Т. 1. — 299 с.
3. Калужев А.В. К вопросу об экспериментальном моделировании психотических расстройств (комментарий к статье В.Л. Козловского и И.В. Прахье) // Нейронауки. — 2006. — №4
4. Козловский В.Л., Прахье И.В. Стойкие нарушения поведения у мышей, вызванные поочередными введениями фенамина и галоперидола // Нейронауки — 2006. — №2. — С. 13—17.
5. Кроу Т.Дж., Джонстоун Е.С. Дофаминергические процессы при шизофрении и механизм антипсихотического действия // Нейротрансмиттерные системы / Под ред. Дж. Легга. — М.: Медицина, 1982. — С. 202—214.
6. Минеева М.Ф. Механизм действия нейролептиков // Итоги науки и техники, Молекулярные механизмы действия психотропных препаратов. — 1987. — Т. 15. — С. 170—228.
7. Cohen B.M., Herschel M., Miller E., Maybery H. Radioreceptor assay of haloperidol tissue levels in the rat // Neuropharmacol. — 1980. — Vol. 15. — P. 663—669.
8. Blin O. A comparative review of new antipsychotics // Can. J. Psychiatry. — 1999. — Vol. 44. — P. 235—244.
9. Kelley A.E., Delfs J.M., Chu B. Neurotoxicity induced by the D-1 agonist SKF 38393 following microinjection into rat brain // Brain Res. — 1990. — Vol. 532. — P. 342—346.
10. Kramer J.C., Fischmann V.S., Littlefield D.C. Amphetamine abuse // JAMA. — 1967. — Vol. 197. — P. 305—309.
11. Kuhn G.M., Schanberg S.N. Distribution and metabolism of amphetamine in tolerant animals // Cocaine and other stimulants. — New-York — London. — 1977. — P. 161—177.
12. Maicel R.P., Cox R.H., Miller F.P. et al. Correlation of brain levels of drugs with behavioral effects. — 1969. — Vol. 165. — P. 316—324.
13. Merchant K.M., Hanson G.R., Dorsa D.M. Induction of neurotensin and c-fos mRNAs in distinct subregions of rat neostriatum after acute metamphetamines: comparison with acute haloperidol effects // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1994. — Vol. 269. — P. 806.
14. Schelkunov E.L. Adrenergic effect of chronic administration of neuroleptics // Nature. — 1967. — Vol. 214. — P. 1210—1212.
15. Shitij K., Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors // Progress Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry. — 2003. — Vol. 27. — P. 1081—1090.
16. Utena H. Behavioral aberrations in metamphetamine-intoxicated animals and chemical correlates in the brain // Progr. Brain Res. — 1966. — Vol. 21B. — P. 192—207.
17. Utena H. On relapse-liability; schizophrenia. Amphetamine psychosis and animal model / Schizophrenia and Schizophrenia-Like Psychosis / Ed. by H. Mitsuda and T. Fukada. — Stuttgart: Georg Thieme Verlag. Tokyo: Igaku Shoin Ltd. — 1975. — P. 285—287.

Letter to the Journal:
reply of comments by I.I. Antipin and commentary by A.V. Kalueff

KOZLOVSKYY V.L.

V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, St.-Petersburg, Russia

Молекулярные механизмы социального поведения: комментарии к статье Berton et al., 2006

КУДРЯВЦЕВА Н.Н., АВГУСТИНОВИЧ Д.Ф.

Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

Эрик Нестлер (E.J. Nestler) с коллегами в феврале этого года опубликовали статью в Science под названием "Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress" (Berton et al., 2006 [10]), в которой продемонстрировали существенную роль нейротрофического фактора мозга (brain derived neurotrophic factor — BDNF) в последствиях социального стресса у самцов мышей линии C57BL/6J. Одновременно с ней вышла другая статья этих же авторов "Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action" (Tsankova et al., 2006 [30]), в которой происходящие изменения в мозге и поведении в этих условиях авторами напрямую связывались с развитием депрессии у животных. Статья, опубликованная в журнале Science, признана научной общественностью очень интересной, впечатляющей и широко обсуждается в прессе [16].

Применив очень небольшую модификацию модели сенсорного контакта [18], разработанной в Институте цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск), американские коллеги нашли, что уровень BDNF значительно увеличивается в прилежащих ядрах мозга самцов мышей под влиянием опыта социальных поражений при агрессивных столкновениях с более сильным партнером в течение 10 дней [10]. Они отмечали, что побежденные животные демонстрируют поведение избегания по отношению к другому партнеру. Это поведение "избегание-подходы" (avoidance-approach behavior) или социальное избегание (social withdrawal) сохранялось в течение 4 недель даже по отношению к незнакомому партнеру. Избегание социальных контактов, формируемое под влиянием негативного опыта социальных поражений, авторы рассматривали как показатель депрессии у самцов мышей [30]. Повышение BDNF предотвращалось хроническим введением антидепрессантов — имипрамина и флуоксетина.

Группа Нестлера также исследовала транскрипцию генов в прилежащих ядрах (DNA microarrays analysis) у побежденных самцов [10]. Они описали 309 генов, транскрипция которых увеличивалась по отношению к контролю сразу же после социальных поражений, при этом у 127 генов она была повышенной еще 4 недели спустя. У 17 генов экспрессия сразу же после поражений снижалась, у 9 оставалась сниженной и после 4 недель. Антидепрессанты предотвращали большую часть транскрипционных изменений, возникавших после опыта социальных поражений [10].

Однако анализ этих результатов показывает, что поведенческие данные — усиление поведения избегания другого партнера, демонстрируемого побежденными самцами, которое авторы используют как параметр развития депрессии, могут быть интерпретированы по-другому. В своих экспериментах мы постоянно наблюдали, что даже один негативный опыт социальных поражений

при столкновении с более сильным противником ведет к снижению социальности (коммуникативности) животного — снижению поведенческой реакции на партнера, помещенного в соседний отсек клетки, разделенной пополам прозрачной перегородкой с отверстиями (тест "перегородка" [19]). Таким образом, поведение избегания социальных контактов не может быть использовано как показатель, притом единственный, свидетельствующий о развитии депрессии. Скорее можно думать, что оно отражает состояние тревоги [6]. Это предположение было подтверждено нами в прямых экспериментах: установлены достоверные корреляции между параметрами поведения в тесте "перегородка" с показателями тревожности в приподнятом крестообразном лабиринте [22], который обычно используется для оценки состояния тревоги у мышей [25, 29]. В других наших экспериментах, уровень коммуникативности увеличивался после потребления тревожными животными анксиолитика этанола [24]. Таким образом, было бы более корректным в исследованиях Berton et al. [10] говорить о состоянии тревоги у мышей, развивающейся в условиях агрессивных взаимодействий, а не о депрессии. В таком случае, изменения уровня BDNF, возникавшие у мышей после 10 дней социального стресса можно связывать только с состоянием тревоги.

Следует указать, что в своих многолетних экспериментах мы подтвердили развитие депрессивно-подобного состояния у самцов мышей линии C57BL/6J, повторно испытывавших опыт социальных поражений в течение 20–30 дней (а не 10 дней, как в экспериментах Berton et al.). Предложенная нами экспериментальная модель тревожной депрессии у животных удовлетворяет всем критериям [26] сходства этого заболевания у людей. Это сходство симптоматики, этиологического фактора (неизбегаемый психоэмоциональный стресс), чувствительности к антидепрессантам и анксиолитикам (имипрамин, тианептин, циталопрам, флуоксетин, буспирон, ипсапирон), а также сходство нейрохимических изменений в серотонергической и дофаминергических системах мозга, аналогичных тем, которые находят у депрессивных пациентов [1, 5, 20, 21]. Было также показано, что многие изменения в поведении у депрессивных мышей сохранялись, по крайней мере, в течение 2 недель после прекращения конфронтаций и проживания в комфортных условиях с самками [2]. Berton et al. [10] подтвердили наши наблюдения: в их экспериментах побежденные мыши демонстрировали поведение избегания незнакомого партнера после 20 дней прекращения конфронтаций.

Молекулярными методами нами были также обнаружены изменения экспрессии генов в структурах мозга побежденных самцов мышей. Мы сравнивали три группы экспериментальных животных: побежденных животных с повторным опытом социальных поражений, побе-

дителей с повторным опытом социальных побед и контрольных животных. Все три группы принадлежали одной линии, что является очень важным, поскольку позволяет однозначную интерпретацию данных. Было показано, что уровни мРНК моноаминоксидазы А и серотонинового транспортера в ядрах шва среднего мозга, где находится максимальное скопление серотониновых нейронов, у побежденных самцов были существенно выше, чем у контроля и победителей [13]. Необходимо отметить, что при развитии депрессии, как у людей, так и у животных, максимальное число изменений находят именно в серотонергической системе мозга [1, 11]. У самцов-победителей экспрессия генов моноаминоксидазы А и серотонинового транспортера практически не изменялась, но увеличивалась экспрессия генов тирозингидроксилазы и дофаминового транспортера в вентральной тегментальной области мозга [12]. При этом экспрессия генов каппа-опиоидных рецепторов в этой структуре мозга у них снижалась по отношению к побежденным животным и контролю [14]. Изменения в экспрессии этих генов без сомнения отражают измененное состояние дофаминергических и опиоидергических систем мозга, возникающее под влиянием повторного опыта побед [23].

Таким образом, наш подход (сравнение трех экспериментальных групп) дает возможность выделить специфические изменения в экспрессии генов, характерные только для победителей или побежденных самцов. Данные американских авторов [10, 30] не позволяют говорить о специфичности изменений экспрессии BDNF и других генов у побежденных животных и связывать их с депрессией. Кроме того, из литературных источников хорошо известно, что нейротрофический фактор мозга принимает участие в развитии многих психоэмоциональных расстройств. Для того, чтобы говорить о специфическом участии при депрессии, необходимо сравнить направленность и выраженность изменения экспрессии этого гена у победителей и побежденных по отношению к контролю и друг другу. Это поможет подтвердить или опровергнуть высказанное сомнение. Если изменение (увеличение BDNF) будет наблюдаться у самцов обеих контрастных социальных групп по отношению к контролю, то тогда можно говорить о неспецифическом изменении, вызванном, возможно, стрессом агонистических взаимодействий, общим для обоих участников конфликта. Если же изменение будет найдено только у побежденных по отношению к контролю, а агрессоры не будут по этому показателю отличаться от контроля, то только в этом случае можно говорить о специфическом участии BDNF в последствиях негативного социального стресса, вызванного опытом поражений. Американские коллеги не исследовали самцов победителей, видимо, потому, что в качестве этой группы у них были использованы мыши другой линии (CD1) большего возраста и веса. Кроме того, необходимо отметить, что используемый ими контроль (самцы, все время сидевшие в условиях сенсорного контакта — через перегородку, но без ежедневных конфронтаций) не совсем корректен в данных исследованиях. Нами [3] и в последующем другими авторами [28, 31] было показано, что сам по себе сенсорный контакт с другим партнером может оказывать выраженное воздействие. Именно этот факт (неадекватный контроль) может повлиять на оценку характера (выраженности и направленности) изменений

экспрессии генов под влиянием повторного опыта социальных поражений.

В наших работах [2] показана устойчивость вызванных изменений в поведении у постоянно побеждаемых мышей: сохранение высокого уровня тревожности, измеряемой в поведенческих тестах ("приподнятый крестообразный лабиринт", "открытое поле") у побежденных самцов мышей даже после 14—17 дней комфортного проживания с самками. В работе Berton et al. [10] было установлено сохранение поведения социального избегания по отношению к незнакомому партнеру. Можно предположить, что длительное сохранение измененного поведения, возникающего под влиянием опыта социальных поражений, отражает устойчивость измененной экспрессии генов, продукты которых вовлечены в нейрохимическую регуляцию этих поведенческих процессов. Сохранение измененной экспрессии гена мю-опиоидных рецепторов было, например, продемонстрировано в работе Никулиной с соавторами [27] и в обсуждаемой работе [10].

Хорошо известно, что антидепрессанты, которые улучшают метаболизм нейромедиаторов мозга и, как следствие, эмоциональное состояние депрессивных больных, у 50% пациентов не предотвращают рецидивов этой болезни. Мы выдвигаем гипотезу, что именно устойчивость измененной экспрессии генов лежит в основе рецидивов многих болезней. Если это так, то мы должны думать о новых подходах в терапии психоэмоциональных расстройств вообще (и депрессии, в частности), и искать пути "лечения" генов, чтобы предотвращать рецидивы депрессии.

Без сомнения, американские коллеги [10] продемонстрировали впечатляющие данные. Если взять в совместное рассмотрение исследования американских коллег и наши молекулярные исследования, можно сказать, что модель сенсорного контакта является хорошим методическим приемом для изучения молекулярных механизмов социального поведения и последствий негативного и позитивного социального опыта. Кроме того, модель позволяет изучать взаимосвязь между агонистическим поведением и ассоциированными с ним другими формами поведения, а также исследовать вовлечение генов в развитие психоэмоциональных расстройств, индуцированных социальным стрессом (депрессия, тревога, каталепсия, патологическая агрессия и др.). Мы назвали это направление исследований "От поведения к гену" [4], в дополнение к традиционному "От гена к поведению". Более того, как было продемонстрировано нашими исследованиями, а также данными, полученными в других лабораториях [7, 8, 9, 17, 31, 32], модель сенсорного контакта может быть использована для многих целей медико-биологических и фундаментальных исследований [15].

К сожалению, несмотря на неоднократное обращение за поддержкой, мы не имеем возможности проводить сегодня полномасштабные исследования молекулярно-генетических механизмов социального поведения и психоэмоциональных расстройств (являющихся последствиями хронических социальных конфликтов) ввиду отсутствия финансирования со стороны Российского фонда фундаментальных исследований и фонда "Фундаментальные науки — медицине". Однако мы знаем, как это делать, и полагаем, что именно модель сенсорного контакта будет тем инструментом, с помощью которого эти исследования станут возможными — если не в России, то за рубежом.

Список литературы

1. Августинович Д.Ф., Алексеенко О.В., Бакштановская И.В. и др. Динамические изменения серотонергической и дофаминергической активности мозга в процессе развития тревожной депрессии: экспериментальное исследование. Успехи физиол. наук. — 2004. — Т. 35, №4. — С. 19—40.
2. Августинович Д.Ф., Коваленко И.Л., Кудрявцева Н.Н. Модель тревожной депрессии: персистентность патологии поведения // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2004. — Т. 90, №10. — С. 1235—1245.
3. Кудрявцева Н.Н. Особенности формирования агонистического поведения у мышей с применением модели сенсорного контакта // Новосибирск: ИЦиГ СОАН СССР. — 1987. — 38 с.
4. Кудрявцева Н.Н., Филиппенко М.Л., Бакштановская И.В. и др. Изменение экспрессии моноаминергических генов под влиянием повторного опыта агонистических взаимодействий: от поведения к гену // Генетика. — 2004. — Т. 40. — №6. — С. 732—748.
5. Avgustinovich D.F., Alekseyenko O.V., Koryakina L.A. Effects of chronic treatment with ipsapirone and buspirone on the C57BL/6J strain mice under social stress // Life Sci. — 2003. — Vol. 72, №13. — P. 1437—1444.
6. Avgustinovich D.F., Gorbach O.V., Kudryavtseva N.N. Comparative analysis of anxiety-like behavior in partition and plus-maze tests after agonistic interactions in mice // Physiol. Behav. — 1997. — Vol. 61, №1. — P. 37—43.
7. Bartolomucci A., Palanza P., Gaspani L., Limiroli E., Panerai A.E., Ceresini G., Poli M.D., Parmigiani S. Social status in mice: behavioral, endocrine and immune changes are context dependent // Physiol. Behav. — 2001. — Vol. 73. — P. 401—410.
8. Beitia G., Garmendia L., Azpiroz A. et al. Time-dependent behavioral, neurochemical, and immune consequences of repeated experiences of social defeat stress in male mice and the ameliorative effects of fluoxetine // Brain Behav Immun. — 2005. — Vol. 19. — P. 530—539.
9. Berton O., Aguerre S., Sarrieu A., Mormede P., Chaouloff F. Differential effects of social stress on central serotonergic activity and emotional reactivity in Lewis and spontaneously hypertensive rats // Neuroscience. — 1998. — Vol. 82. — P. 147—159.
10. Berton O., McClung C.A., Dileone R.J. et al. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress // Science. — 2006. — Vol. 311. — P. 864—868.
11. Brown S.L., Steinberg R.L., Van Praag H.M. The pathogenesis of depression: reconsideration of neurotransmitter data // Handbook of Depression and Anxiety / Eds J.A. Den Boer, J.A. Ad Sitsen. N.Y.: M. Dekker. — 1994. — P. 317—347.
12. Filipenko M.L., Alekseyenko O.V., Beilina A.G. et al. Increase of tyrosine hydroxylase and dopamine transporter mRNA levels in ventral tegmental area of male mice under influence of repeated aggression experience // Mol. Brain Res. — 2001. — Vol. 96. — P. 77—81.
13. Filipenko M.L., Beilina A.G., Alekseyenko O.V. et al. Repeated experience of social defeats increases serotonin transporter and monoamine oxidase A mRNA levels in raphe nuclei of male mice // Neurosci. Lett. — 2002. — Vol. 321. — P. 25—28.
14. Goloshchapov A.V., Filipenko M.L., Bondar N.P. et al. Decrease of kappa-opioid receptor mRNA level in ventral tegmental area of male mice after repeated experience of aggression // Brain Res. Mol. Brain Res. — 2005. — Vol. 135. — P. 290—298.
15. <http://www.bionet.nsc.ru/labs/neurogen/russian/model.html>.
16. <http://www.sciencedaily.com/releases/2006/02/060210091533.htm> <http://www.nimh.nih.gov/press/bdnfmethylation.cfm> <http://www.schizophreniaforum.org/new/detail.asp?id=1248>
17. Keeney A.J., Hogg S. Behavioural consequences of repeated social defeat in the mouse: preliminary evaluation of a potential animal model of depression // Behav. Pharmacol. — 1999. — Vol. 10. — P. 753—764.
18. Kudryavtseva N.N. The sensory contact model for the study of aggressive and submissive behaviors in male mice // Aggress. Behav. — 1991. — Vol. 17. — P. 285—291.
19. Kudryavtseva N.N. Use of the "partition" test in behavioral and pharmacological experiments // Neurosci. Behav. Physiol. — 2003. — Vol. 33, №5. — P. 461—471.
20. Kudryavtseva N.N., Avgustinovich D.F. Behavioral and physiological markers of experimental depression induced by social conflicts (DISC) // Aggress. Behav. — 1998. — Vol. 24. — P. 271—286.
21. Kudryavtseva N.N., Bakshtanovskaya I.V., Koryakina L.A. Social model of depression in mice of C57BL/6J strain // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1991a. — Vol. 38. — P. 315—320.
22. Kudryavtseva N.N., Bondar N.P., Avgustinovich D.F. Effects of repeated experience of aggression on the aggressive motivation and development of anxiety in male mice // Neurosci. Behav. Physiol. — 2004. — Vol. 34. — P. 721—730.
23. Kudryavtseva N.N., Gerrits M.A.F.M., Avgustinovich D.F. et al. Anxiety and ethanol consumption in victorious and defeated mice; effect of μ -opioid receptor activation // Eur. Neuropsychopharmacology. — 2006, in press.
24. Kudryavtseva N.N., Madorskaya I.A., Bakshtanovskaya I.V. Social success and voluntary ethanol consumption in mice of C57BL/6J and CBA/Lac strains // Physiol. Behav. — 1991. — Vol. 50. — P. 143—146.
25. Lister R.G. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse // Psychopharmacology. — 1987. — Vol. 92. — P. 180—185.
26. McKinney W.T., Bunney W.E. Animal model of depression. I. Review of evidence: implications for research // Arch. Gen. Psychiatry. — 1969. — Vol. 21. — P. 240—248.
27. Nikulina E.M., Miczek K.A., Hammer R.P. Prolonged effects of repeated social defeat stress on mRNA expression and function of μ -opioid receptors in the ventral tegmental area of rats // Neuropsychopharmacology. — 2005. — Vol. 30. — P. 1096—1103.
28. Pardon M.-C., Kendall D.A., Perez-Diaz F. et al. Repeated sensory contact with aggressive mice rapidly leads to an anticipatory increase in core body temperature and physical activity that precedes the onset of aversive responding // Eur. J. Neurosci. — 2004. — Vol. 20. — P. 1033—1050.
29. Rodgers R.J., Cole J.C. The elevated plus-maze: pharmacology, methodology and ethology // In: Ethology and Psychopharmacology / S.J. Cooper and C.A. Hendrie (eds). — John Wiley & Sons Ltd. — 1994. — P. 9—44.
30. Tsankova N.M., Berton O., Renthal W. et al. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action // Nat. Neurosci. — 2006. — Vol. 9. — P. 519—525.
31. Veenema A.H., Meijer O.C., de Kloet E.R., Koolhaas J.M. Genetic selection for coping style predicts stressor susceptibility // J. Neuroendocrinol. — 2003. — Vol. 15. — P. 256—267.
32. Vegas O., Fano E., Brain P.F. et al. Social stress, coping strategies and tumor development in male mice: behavioral, neuroendocrine and immunological implications // Psychoneuroendocrinology. — 2006. — Vol. 31. — P. 69—79.

*Molecular mechanisms of social behavior: comments to the paper of Berton et al., 2006***KUDRYAVTSEVA N.N., AVGUSTINOVICH D.F.**

Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia

Роль мозгового фактора роста нервов в патогенезе тревоги и депрессии (комментарий к статье O. Berton et al., Science, 2006)

ЕМЕЛЬЯНЕНКО К.О.

Центр физиолого-биохимических проблем, Киев, Украина

Опубликованная в февральском номере журнала Science статья О. Бертона и коллег [5] из Техасского Университета (Даллас, США), и последовавшая за ней статья тех же авторов в журнале Nature Neuroscience [32], вызывают необходимость обсудить ряд вопросов, затронутых в данных работах.

Используя в своих экспериментах модель сенсорного контакта, разработанную в лаборатории в России [1, 2, 4, 16], Бертон и соавторы вызывали стойкие изменения в поведении мышей, приводящие к долговременной аверсии (избеганию социальных контактов) на фоне повышенного уровня мозгового фактора роста нервов (brain-derived neurotrophic factor, BDNF). Данные изменения купировались при хроническом введении антидепрессантов-ингибиторов обратного захвата серотонина (ИЗС), однако однократное или хроническое введение бензодиазепинового анксиолитика хлордиазепоксида (2,5 мг/кг) оказывались неэффективны. Инактивация BDNF в мезолимбических структурах мозга приводила к снижению аверсивного поведения. Полученные результаты позволили авторам заключить, что опыт социальных поражений в течение 10 дней вызывает у мышей линии C57 депрессивное состояние (но не тревогу), и подтвердить роль BDNF как молекулы, ответственной за депрессию, вызванную социальным стрессом [5, 32].

Описанные эксперименты сопровождались детальным молекулярно-генетическим анализом (оценкой экспрессии генов в ЦНС). Тем не менее, перечень генов, экспрессия которых изменялась при действии социального стресса или антидепрессантов [5], дает достаточно малоинтересную картину, поскольку большинство из таких генов оказалось клеточными белками с малоизученными функциями. Эти данные вызывают удивление, поскольку логично ожидать, что глобальные поведенческие нарушения будут сопровождаться кардинальными изменениями в экспрессии генов ведущих нейромедиаторных систем.

Второй существенный недостаток данной работы [5] является методологическим. Он заключается в использовании анксиолитика хлордиазепоксида для доказательства того, что именно депрессия (а не тревожность) повышена у мышей в результате 10-дневного социального стресса. Само по себе использование хлордиазепоксида для валидации модели совершенно закономерно. Однако его применение в дозе 2,5 мг/кг противоречит большинству опубликованных ранее работ других групп, отмечающих неэффективность данной дозы у мышей линии C57 и необходимость использования для анксиолиза более высоких доз препарата (таблица). Таким образом, ошибочный выбор малой неэффективной дозы анксиолитического препарата не позволяет авторам [5] делать вывод о неизменности тревожности в данной модели.

Кроме того, хроническое введение антидепрессантов также не является гарантией отсутствия изменений в уровне тревожности в данной модели. В частности, антидепрессанты при хроническом введении часто используются в клинике в качестве анксиолитической терапии, косвенно подтверждая вывод о том, что изменения как в тревожности, так и депрессии могут быть задействованы в обсуждаемой модели.

BDNF является важным нейротрофическим фактором в ЦНС, и интерес к различным функциям данной молекулы неуклонно растет [6, 9]. Некоторые соображения об эффектах BDNF в ЦНС следует также рассмотреть ниже. Несмотря на то, что вовлечение BDNF в механизмы патогенеза депрессии подтверждается многими работами, в литературе существуют противоречивые данные о конкретных эффектах BDNF. Ряд авторов указывает на антидепрессантные эффекты BDNF, тогда как другие авторы свидетельствуют об обратном (см. дискуссию в [5, 19]). Напротив, существуют убедительные данные об участии BDNF в патогенезе тревоги. В частности, имеются данные о связи полиморфизма по гену BDNF

Таблица

Эффективность анксиолитических системных доз хлордиазепоксида (мг/кг) для мышей линии C57 (C57Bl/6)

Тест, модель	Неэффективные дозы	Эффективные дозы	Литература
Крестообразный приподнятый лабиринт	7,5	15	[III]
Крестообразный приподнятый лабиринт	2,5	5	[I]
Произвольная эксплорация	2,5	5, 10	[II]

Литература:

I. Belzung C., Dubreuil D. Naloxone potentiates the anxiolytic but not the amnesic action of chlordiazepoxide in C57BL/6 mice // Behav. Pharmacol. — 1998. — Vol. 9. — P. 691—698.

II. Griebel G., Belzung C., Misslin R., Vogel E. The free-exploratory paradigm: an effective method for measuring neophobic behaviour in mice and testing potential neophobia-reducing drugs. Behav Pharmacol. — 1993. — Dec. — Vol. 4, №6. — P. 637—644.

III. Rodgers R.J., Davies B., Shore R. Absence of anxiolytic response to chlordiazepoxide in two common background strains exposed to the elevated plus-maze: importance and implications of behavioural baseline // Genes Brain Behav. — 2002. — Vol. 1. — P. 242—251.

человека с тревогой [17], а трансгенные мыши с повышенной экспрессией рецепторов BDNF демонстрируют закономерное снижение тревоги [15]. Таким образом, можно предположить, что в описываемых опытах играют роль анксиотропные, а не депрессотропные свойства BDNF (см. выше).

Другим фактором, приводящим к стрессорным расстройствам ЦНС, являются когнитивные процессы. Известно, что негативные когниции являются ведущим механизмом патогенеза как тревоги (особенно посттравматического стресса), так и депрессии (характерной особенностью при которой является закикливание на негативных воспоминаниях, и запоминание преимущественно негативных событий). Какова роль BDNF в процессах памяти? Клинические данные свидетельствуют о связи полиморфизма по гену BDNF человека с когнитивными процессами [11, 24], а также с объемом гиппокампа [7] — основной структуры мозга, ответственной за память. Экспериментальные данные также подтверждают значение эндогенного BDNF для обучения и памяти животных [3]. Экзогенно введенный BDNF улучшает кратковременную память при введении в гиппокамп крыс [10], а мыши с повышенной экспрессией рецепторов BDNF демонстрируют улучшенное запоминание [15]. Несмотря на то, что мутантные мыши со сниженной экспрессией BDNF (гетерозиготы, лишённые одной аллели BDNF) не обнаружили нарушений памяти и обучения в ранних работах [21], использование более специфических тестов [18] и методов ингибирования BDNF (например, мозго-специфического нокаута) [12] выявило у мышей нарушения памяти и обучения. Таким образом, опубликованные сведения убедительно указывают на роль BDNF как молекулы памяти [25]. Учитывая сведения о значении BDNF для обеспечения гиппокампальных функций [22], можно предположить, что модуляция BDNF когнитивных процессов сама по себе может обусловить результаты, полученные в работах Бертон и соавт. [5, 32]. Так, например, инактивация BDNF (интерпретируемая авторами работы как антидепрессантное действие [5]) привести к слабой памяти о негативном социальном опыте (не связанным с депрессией как таковой). Наконец, возможно допустить дальнейшее усложнение наблюдаемого фенотипа в результате "вторичного" взаимного влияния депрессии и памяти [30].

Следует отметить функциональную взаимосвязь BDNF с другими модуляторами и медиаторами ЦНС, особенно с серотонинергической системой [23]. Возможно, эти механизмы участвуют в обсуждаемых экспериментах. Глобальные нарушения серотонинергических функций отмечены у мутантных мышей с индуцированным нокаутом по гену BDNF [27, 28]. Потеря аллели BDNF у мутантных гетерозиготных мышей приводит к усилению поведенческого фенотипа (тревога) у "двойных нокаутов", нокаутных также по гену серотонинового транспортера (SERT) [23, 26]. В этой связи особый интерес вызывают данные о взаимодействии генов BDNF и SERT между собой и со средовыми факторами при депрессии [8, 13, 14]. Таким образом, возможная роль BDNF в патогенезе депрессии, обсуждаемая в [5], может на самом деле заключаться в модуляции серотонина и SERT.

Отдельно следует остановиться на вопросе социальной специфичности модели и ее интерпретации, предложенной авторами [5, 32]. Насколько описываемые изме-

нения характеризуют BDNF как молекулу "социальной памяти"? Использование в данных опытах только одной модели хронического стресса — социальной конфронтации — не позволяет судить о специфичности роли BDNF именно в социальном стрессе. Поэтому использование других моделей хронического стресса, в том числе не основанных на социальных стимулах, необходимы для ответа на данный вопрос.

С другой стороны, если все же допустить, что описываемые эффекты [5] наблюдаются именно в социальном контексте, возникает проблема роли социальности животных и ее оценки в эксперименте. Известно, что социальность у человека соответствует уровню экстра-интравертности, что выражается в виде пониженного или повышенного аутичного фенотипа. В литературе за последние 5 лет появилось большое количество работ, моделирующих аутичность на животных. Таким образом, "аутичный" фенотип мышей будет частично определять их социальность вообще, в том числе и в опытах, аналогичных [5]. Известно, что BDNF функционально связан с аутизмом [20, 31]. Таким образом, можно допустить, что изменения в социальности мышей, вызванные модуляцией BDNF, а не депрессия, тревога или когниции, отвечают за поведенческие эффекты, описываемые в работах О. Бертон и коллег [5, 32]. Альтернативно, наблюдаемые эффекты могут являться результатом перекрытия сразу нескольких (или всех) данных доменов. С этой точки зрения, представляется преждевременным говорить о роли BDNF в социальной депрессии, и отмечается необходимость дальнейших экспериментов (рассмотренных выше) для валидации данной модели. Также (как указывалось ранее) вызывает сомнение обоснованность отнесения авторами использованной методики к моделям депрессии [32]. По всей видимости, это также противоречит интерпретациям динамики вызываемых у животных состояний, данной авторами самой модели социального стресса [1, 2, 4, 16].

Список литературы

1. Августиневич Д.Ф., Липина Т.В., Молодцова Г.Ф. и др. Изменения активности ТПГ и МАОА в процессе развития депрессии, вызванной социальными конфронтациями // Докл. Акад. Наук — 1998. — Т. 363. — С. 405—408.
2. Кудрявцева Н.Н. Применение теста "перегородка" в поведенческих и фармакологических экспериментах // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова — 2002. — Т. 88, №1. — С. 90—105.
3. Alonso M., Bekinschtein P., Cammarota M. et al. Endogenous BDNF is required for long-term memory formation in the rat parietal cortex // Learn. Mem. — 2005. — Vol. 12. — P. 504—510.
4. Avgustinovich D.F., Alekseyenko O.V., Koryakina L.A. Effects of chronic treatment with ipsapirone and buspirone on the C57BL/6J strain mice under social stress // Life Sci. — 2003. — Vol. 72. — P. 1437—1444.
5. Berton O., McClung C.A., Dileone R.J. et al. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress // Science. — 2006. — Vol. 311. — P. 864—868.
6. Binder D.K., Scharfman H.E. Brain-derived neurotrophic factor // Growth Factors — 2004. — Vol. 22. — P. 123—131.
7. Bueller J.A., Aftab M., Sen S. et al. BDNF Val(66)Met allele is associated with reduced hippocampal volume in healthy subjects // Biol. Psychiatry. — 2006. — in press.
8. Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E. et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene // Science. — 2003. — Vol. 301. — P. 386—389.
9. Chourbaji S., Hellweg R., Brandis D. et al. Mice with reduced brain-derived neurotrophic factor expression show decreased choline acetyltransferase activity, but regular brain monoamine levels and unaltered emotional behavior // Mol. Brain Res. — 2004. — Vol. 121. — P. 28—36.

10. Cirulli F., Berry A., Chiarotti F., Alleva E. Intrahippocampal administration of BDNF in adult rats affects short-term behavioral plasticity in the Morris water maze and performance in the elevated plus-maze // *Hippocampus* — 2004. — Vol. 14. — P. 802–807.
11. Dempster E., Touloupoulou T., McDonald C. et al. Association between BDNF val66 met genotype and episodic memory // *Am. J. Med. Genet.* — 2005. — Vol. 134. — P. 73–75.
12. Gorski J.A., Balogh S.A., Wehner J.M. et al. Learning deficits in forebrain-restricted brain-derived neurotrophic factor mutant mice // *Neuroscience* — 2003. — Vol. 121. — P. 341–354.
13. Kaufman J., Yang B.Z., Douglas-Palumberi H. et al. Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2004. — Vol. 101. — P. 17316–17321.
14. Kaufman J., Yang B.Z., Douglas-Palumberi H. et al. Brain-derived neurotrophic factor-5-HTTLPR gene interactions and environmental modifiers of depression in children // *Biol. Psychiatry* — 2006. — Vol. 59. — P. 673–680.
15. Koponen E., Voikar V., Riekkari R. et al. Transgenic mice overexpressing the full-length neurotrophin receptor trkB exhibit increased activation of the trkB-PLCgamma pathway, reduced anxiety, and facilitated learning // *Mol. Cell Neurosci.* — 2004. — Vol. 26. — P. 166–181.
16. Kudryavtseva N.N., Bondar N.P., Avgustinovich D.F. Effects of repeated experience of aggression on the aggressive motivation and development of anxiety in male mice // *Neurosci. Behav. Physiol.* — 2004. — Vol. 37. — P. 721–730.
17. Lang U.E., Hellweg R., Kalus P. et al. Association of a functional BDNF polymorphism and anxiety-related personality traits // *Psychopharmacol.* — 2005. — Vol. 180. — P. 95–99.
18. MacQueen G.M., Ramakrishnan K., Croll S.D. et al. Performance of heterozygous brain-derived neurotrophic factor knockout mice on behavioral analogues of anxiety, nociception, and depression // *Behav. Neurosci.* — 2001. — Vol. 115. — P. 1145–1153.
19. MacQueen G.M., Ramakrishnan K., Ratnasingan R. et al. Desipramine treatment reduces the long-term behavioural and neurochemical sequelae of early-life maternal separation // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2003. — Vol. 6. — P. 391–396.
20. Miyazaki K., Narita N., Sakuta R. et al. Serum neurotrophin concentrations in autism and mental retardation: a pilot study // *Brain Dev.* — 2004. — Vol. 26. — P. 292–295.
21. Montkowski A., Holsboer F. Intact spatial learning and memory in transgenic mice with reduced BDNF // *Neuroreport* — 1997. — Vol. 8. — P. 779–782.
22. Monteggia L.M., Barrot M., Powell C.M. et al. Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal function // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2004. — Vol. 101. — P. 10827–10832.
23. Murphy D.L., Uhl G.R., Holmes A. et al. Experimental gene interaction studies with SERT mutant mice as models for human polygenic and epistatic traits and disorders // *Genes Brain Behav.* — 2003. — Vol. 2. — P. 350–364.
24. Payton A., Gibbons L., Davidson Y. et al. Influence of serotonin transporter gene polymorphisms on cognitive decline and cognitive abilities in a nondemented elderly population // *Mol. Psychiatry.* — 2005. — Vol. 10. — P. 1133–1139.
25. Rattiner L.M., Davis M., Ressler K.J. Differential regulation of brain-derived neurotrophic factor transcripts during the consolidation of fear learning // *Learn. Mem.* — 2004. — Vol. 11. — P. 727–731.
26. Ren-Patterson R.F., Cochran L.W., Holmes A. et al. Loss of brain-derived neurotrophic factor gene allele exacerbates brain monoamine deficiencies and increases stress abnormalities of serotonin transporter knockout mice // *J. Neurosci. Res.* — 2005. — Vol. 79. — P. 756–771.
27. Rios M., Fan G., Fekete C. et al. Conditional deletion of brain-derived neurotrophic factor in the postnatal brain leads to obesity and hyperactivity // *Mol. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 15. — P. 1748–1757.
28. Rios M., Lambe E.K., Liu R. et al. Severe deficits in 5-HT_{2A}-mediated neurotransmission in BDNF conditional mutant mice // *J. Neurobiol.* — 2006. — Vol. 66. — P. 408–420.
29. Siuciak J.A., Boylan C., Fritsche M. et al. BDNF increases monoaminergic activity in rat brain following intracerebroventricular or intraparenchymal administration // *Brain Res.* — 1996. — Vol. 710. — P. 11–20.
30. Song L., Che W., Min-Wei W. et al. Impairment of the spatial learning and memory induced by learned helplessness and chronic mild stress // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 2006. — in press.
31. Sutcliffe J.S., Delahanty R.J., Prasad H.C. et al. Allelic heterogeneity at the serotonin transporter locus (SLC6A4) confers susceptibility to autism and rigid-compulsive behaviors // *Am. J. Hum. Genet.* — 2005. — Vol. 77. — P. 265–279.
32. Tsankova N., Berton O., Renthal W. et al. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action // *Nat. Neurosci.* — 2006. — Vol. 9. — P. 519–525.

***Role of brain-derived neurotrophic factor in pathogenesis of anxiety and depression
(comment on O. Berton et al., Science, 2006)***

EMEL'YANENKO K.O.

Center for Physiology and Biochemical Research, Kiev, Ukraine

Юрий Федотович Пастухов (к 70-летию со дня рождения)

В мае 2006 г. исполняется 70 лет Юрию Федотовичу Пастухову. Ю.Ф. Пастухов — известный специалист в области сравнительной и экологической термофизиологии и сомнологии, доктор биологических наук, профессор, более 35 лет (с 1968 г.) руководящий лабораториями экологической и сравнительной физиологии в Институтах АН СССР/РАН. Профессор Ю.Ф. Пастухов — зам председателя Проблемной комиссии "Экологическая физиология животных" и председатель Проблемной комиссии "Энергетический обмен и терморегуляция" Научного совета РАН по физиологическим наукам (1997—2004 гг.), член-корреспондент (1992 г.), академик РАЕН (2003 г.); в настоящее время — зав. лабораторией сравнительной термофизиологии Института эволюционной физиологии и биохимии (ИЭФБ) им. И.М. Сеченова РАН.



Влияние на научное мировоззрение Ю.Ф. Пастухова во время обучения в Новосибирском государственном медицинском институте оказали невролог проф. В.И. Куимов, психиатр проф. Л.И. Гольденберг, а также ученики и последователи физиолога члена-корреспондента АМН СССР А.Г. Гинецинского, хирурга академика С.С. Юдина, и других крупнейших ученых, находившихся в ссылке в г. Новосибирске в 50-х годах и оставивших богатое наследие в медицинской науке и ее преподавании. Начиная с первых курсов, Юрий Федотович мечтал об исследовании механизмов работы мозга. В течение трех лет он был старостой кружка "нервных болезней"; его первые студенческие работы были посвящены катамнезу нарушений в нервной системе после клещевого энцефалита и зависимости тяжелых расстройств мозгового кровообращения от сезонных изменений во влиянии различных метеофакторов. Судьбоносное событие произошло на последнем курсе мединститута, когда он узнал, что в строящемся в 35 км от Новосибирска Сибирском Отделении (СО) АН СССР создана новая лаборатория нейрофизиологии и фармакологии поведения (зав. — проф. Р.Ю. Ильюченко, ученик проф. М.Д. Машковского), в которой используются современные электрофизиологические методики для анализа биоэлектрической активности мозга и механизмов центрального действия нейротропных веществ. Через 2 дня Ю.Ф. Пастухов был зачислен лаборантом в штат этой молодежной лаборатории. Первое исследование, материалы которого были опубликованы в журнале "Невропатология и психиатрия" и легли в основу диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, было посвящено выяснению роли адренергических нейронов понто-мезенцефалической ретикулярной формации и холинергических элементов высележающих структур мозга в осуществлении психостимулирующего

действия адренергических веществ. В этой же лаборатории, включенной в состав Института цитологии и генетики СО АН СССР, а затем — в Институт физиологии СО АН СССР, были получены новые данные об участии групп нейронов лимбической системы мозга (гиппокампа и миндалевидного комплекса) млекопитающих в механизмах центрального действия агонистов и антагонистов адрено- и холинорецепторов. Нейрофармакологическое направление присутствует в последующих исследованиях различных биолого-медицинских проблем.

Начало научной карьеры Юрия Федотовича совпало с периодом "оттепели", бурным расцветом советской науки, достижениями в исследовании космоса, появлением в Академгородке дискуссионных научных клубов, объединявших программистов, кибернетиков, биологов и энтузиастов

других специальностей, созданием новых "оазисов" науки. В 1968 г. директором Института физиологии СО АН СССР проф. А.Д. Слонимом и Президиумом СО АН СССР Ю.Ф. Пастухов был направлен в г. Магадан для участия в организации Института биологических проблем Севера (ИБПС) ДВНЦ СО АН СССР и развития эколого-физиологических исследований на Крайнем Северо-Востоке СССР. При поддержке директора ИБПС член-корреспондента АН В.Л. Контримавичуса и Президента ДВНЦ СО АН СССР акад. Н.А. Шило им были созданы отдел физиологии, лаборатория физиологии природных адаптаций и две экспериментальные базы — первый физиологический стационар за Полярным кругом (Чукотка, мыс Шмидта) и стационар на Колымском нагорье. Лаборатория и стационары были оснащены современным оборудованием, наземным и морским транспортом для проведения экспедиций, в которых участвовали сотрудники и аспиранты из ИБПС и других институтов АН СССР (из Новосибирска, Сыктывкара, Владивостока, Ленинграда, Москвы, Пушино-на-Оке). Ю.Ф. Пастухов участвовал в реализации научных программ по охране окружающей среды Севера в рамках двустороннего соглашения между СССР и США, работал в Институте Арктической биологии (США, Аляска, Фербенкс).

На основании результатов многолетних исследований, проводившихся в субарктических и арктических регионах, Ю.Ф. Пастуховым были ревидованы установившиеся в мировой литературе представления о закономерностях фенотипической и генотипической адаптации к низкой температуре, дефициту пищи и зимним условиям Севера. Показано, что физиологическая адаптация не совместима со снижением КПД скелетных мышц и с длительным повышением симпатической и тиреоидной активности. Найдено усиление бета-адренорецепторной специализации термогенеза и участия

системы аденилатциклаза-фосфодиестеразы в реализации максимального повышения метаболизма в ответ на кратковременные стрессовые воздействия в период зимней акклиматизации эндемиков арктической тундры леммингов. Установлена адаптивная функция сна в суточной экономии расходов энергии и поддержании видового уровня энергетического баланса у северных млекопитающих в зимних условиях. Сформулировано обобщение: эволюционная адаптация к экстремальным условиям у представителей различных генетических групп субарктических животных, отличающихся по происхождению, экологической специализации и массе тела, имеет единую гипометаболическую стратегию выживания — минимизацию расходов энергии в сезоне, неблагоприятном для жизнедеятельности. Разработаны экологически наиболее адекватные режимы кратковременных стрессовых воздействий, которые приводят к угнетению симпатoadреналового и тиреоидного компонента стрессовой реакции и быстрому повышению неспецифической устойчивости к различным стресс-факторам (холоду, гипоксии, мышечным нагрузкам, инфекционным воздействиям) у животных и человека. Высказано предположение, что механизмом синхронизации ритмов и повышения устойчивости к стрессу могут быть клеточные ритмы синтеза белка и экспрессии молекулярных шаперонов. Режимы такой ускоренной предадаптации имеют практическое значение для начальных этапов акклиматизации в условиях Арктики и Антарктики, в горах, при занятиях зимним спортом, а также в профилактической медицине — при обосновании безмедикаментозной коррекции ранних функциональных нарушений. Результаты исследования изложены во многих публикациях, включая обзоры, Руководство по экологической физиологии (ч. 3) и монографию "Адаптация к холоду и условиям Субарктики: проблемы термифизиологии" (Т.1). Нетривиальные данные и основанные на них гипотезы, противоречащие общепринятым представлениям, нашли понимание и поддержку со стороны основоположников экологической физиологии проф. А.Д. Слонима, проф. П. Моррисона (P. Morrison) — директора Института арктической биологии (США, Аляска) и председателя Проблемной комиссии по термифизиологии Международного союза физиологов проф. К. Блаттейса (C. Blatteis).

Исключительный интерес представляют многолетние исследования гипометаболической и антистрессовой функций сна и фундаментального биологического явления природного гипометаболизма (ночная гипотермия, торпор, летняя и зимняя спячка), широко распространенного среди современных высших позвоночных. Исследования проводились в стационарах ИБПС, в Институте экологии Волжского бассейна АН СССР (Тольятти), на биологической станции "Черноголовка" Института эволюционной морфологии и экологии животных (ИЭМЭЖ) АН СССР (в лаборатории академика В.Е. Соколова), в ИЭФБ АН СССР, а также в университете шт. Флорида (г. Таллахасси, Флорида, США). По предложению В.Е. Соколова был создан Межинститутский (ИЭМЭЖ-ИЭФБ) научно-исследовательский коллектив, включающий лаборатории В.Е. Соколова, Л.М. Мухометова и Ю.Ф. Пастухова; была издана книга "Механизмы сна", в которой обобщены данные по сравнительной и экологической физиологии и нейрохимии сна и гипометаболизма. В работах Ю.Ф. Пастухова детально изучена суточная и годовая динамика поведения, сна и бодрствования, терморегуляции, энергетического метаболизма, энерготрат, тиреоидного статуса у арктических сусликов, обитающих в Заполярье и зимоспящих млекопитающих из других физико-географи-

ческих регионов. Такие трудоемкие круглогодичные наблюдения, полученные на стационарах, приближенных к местам обитания животных, отсутствуют в литературе, их трудно повторить, они не стареют. Был открыт ранее неизвестный феномен синхронизации и "раскачки" эндогенных биоритмов поведения, сна, метаболизма, эндокринных и висцеральных функций, способствующий поэтапному расширению температурных границ гомеостазиса в критические периоды подготовки и вхождения в торпор и спячку. При изучении механизмов вхождения в спячку был установлен удивительный факт — значительное снижение температуры мозга происходит в ритмически повторяющихся эпизодах не только медленного сна (МС), но и быстрого сна (БС), для которых у незимоспящих млекопитающих характерно повышение температуры. Сравнительный анализ суточной пропорции ПС у сумчатых и плацентарных млекопитающих показал, что ПС больше всего в тех отрядах, в которых много видов, впадающих в торпор и спячку. Феномен "раскачки" позволяет объяснить физиологические механизмы подготовки и вхождения в спячку; он частично воспроизводится при тепловой стимуляции переднего гипоталамуса. Открытие этого феномена способствовало обоснованию методологии экологически наиболее адекватных режимов закалывания организма. Высказано предположение о последовательных этапах прогрессивной эволюции природного гипометаболизма у теплокровных животных; дано более точное определение биологического понятия гомеотермия/эндотермия. В исследовании, проведенном совместно с лабораторией акад. В.Т. Иванова, определено участие ряда известных и впервые синтезированных нейропептидов в регуляции начальных этапов природного гипометаболизма у млекопитающих и гипобриоза у рыб (предпочтение более холодных условий, сокращение потребления пищи, увеличение покоя и сна, релаксация мышц, снижение температуры мозга). В исследовании, выполнявшемся по проекту Национального Научного Фонда США (руководители — М.Е. Rashotte и Ю.Ф. Пастухов), впервые определен количественный вклад каждого из состояний сна и бодрствования в изменения терморегуляции и установлены принципиальные различия в механизмах экономии энерготрат при вынужденном и природном голодании.

В последнюю декаду достигнуты успехи при изучении сложной проблемы многофакторной регуляции состояний сна и температурного гомеостазиса у млекопитающих и птиц в комфортных и стрессовых условиях. Выяснен вклад основной тормозной системы мозга — ГАМКергической — и взаимодействующих с ней возбуждающих медиаторных систем (глутаматергической и холинергической) в интегративную деятельность нервных "центров" ствола мозга и гипоталамуса, ответственных за контроль цикла бодрствования — сон и его висцеральных компонентов. У птиц такие исследования проведены впервые. К пионерским работам, выполненным только коллективом лаборатории Ю.Ф. Пастухова, следует отнести изучение физиологических механизмов и терапевтического потенциала препаратов экзогенного белка теплового шока 70 кДа (Бтш70) в условиях *in vivo* у млекопитающих и птиц. Установлено, что Бтш70 участвует в контроле поведения сон/бодрствование, соматических и вегетативных функций. Выяснено, что эти эффекты Бтш70 опосредуются через активацию ГАМК(А)-ергических механизмов переднего гипоталамуса. На основании изучения эффектов Бтш70 в период после умеренного психоэмоционального стресса и более "тяжелого" комбинированного стресса, имитирующего у животного элементы стресса "заложенника", вы-

сказана гипотеза: увеличение в мозге уровня Бтш70 приводит к активации центральных ГАМК(А)-ергических механизмов, усилению естественной стресс-лимитирующей функции медленного сна, снижению концентрации в крови гормона стресса кортикостерона, более быстрому восстановлению до-стрессового уровня сомато-висцеральных показателей и сокращению периода реабилитации. В настоящее время приоритетной задачей является проверка рабочей гипотезы, что содержащиеся в мозге молекулярные шапероны способны уменьшать тяжесть эпилептических припадков и купировать инициируемые ими неврологические расстройства. Полученные авторами данные о выраженных гипноседативных эффектах молекулярного шаперона Бтш70 и его в защите организмов от стрессовых и нейротоксических факторов убеждают в том, что препараты на основе БТШ70 могут быть прототипами новых лекарственных средств, способных существенно повысить эффективность используемых в медицине нейропротективных "коктейлей".

Юрий Федотович Пастухов является продолжателем работ проф. А.Д. Слонима — всемирно известного основоположника экологической и сравнительной физиологии животных и одним из лидеров в отечественной экологической физиологии животных и термофизиологии, был координатором этих направлений в рамках Проблемных комиссий Научного совета РАН по физиологическим наукам. Его научно-организационная деятельность направлена также на поддержание и развитие исследований экспериментальной сомнологии в России. Он — член Европейской Комиссии

по терморегуляции, Европейского общества и Международной федерации обществ по исследованию сна, член редколлегии журнала "Проблемы криобиологии и криомедицины", редактор секции "Молекулярная нейробиология" журнала "Нейронауки", организатор многих Всероссийских и Международных Симпозиумов, конференций и школ, проводившихся в России, США и других странах. Читал лекции в России, Белоруссии, Финляндии, США, в течение 12 лет ведет спецкурсы у студентов кафедры общей физиологии Санкт-Петербургского университета, ранее читал лекции в Новосибирском университете, постоянно руководит дипломными, магистерскими и аспирантскими работами. Многие его ученики успешно защитили кандидатские и докторские диссертации, работают в различных регионах страны и за рубежом. Личные качества и современная, "горячая" тематика исследований привлекают в его лабораторию студентов и молодых сотрудников, 60% его лаборатории составляет молодежь. Ю.Ф. Пастухов награжден медалью "За трудовое отличие" (1975 г.) и отмечен медалью "В память 300-летия Санкт-Петербурга" (2005 г.).

Ю.Ф. Пастухова отличает глубокий профессионализм, широта научных интересов, трудолюбие, простота и скромность в общении. Ему присущи энергия, стремление к новому, внимательное и доброжелательное отношение к коллегам, научной молодежи. Редакция журнала "Нейронауки" и коллеги — нейробиологи сердечно поздравляют Юрия Федотовича Пастухова с юбилейной датой, и желаем ему здоровья и дальнейших творческих успехов!

***The European Association of Addiction Therapy
Second Annual Conference. 6—8 July 2006, Central Hall Westminster, London, UK***

The European Association of Addiction Therapies (EAAT) provides a focus for understanding the scientific and social bases of addiction and discusses relevant therapies throughout Europe. It provides a central platform through which information can be disseminated across country and cultural boundaries. The upcoming 2nd Annual EAAT conference will include oral poster presentation opportunities, clinical reviews, groundbreaking new research reports and expert opinion on best practice.

Topics

- Substance Misuse & Society
- Suboxone Review Session
- Genetics
- Aetiology
- Epidemiology

Speakers

J. Strang (UK)
M. Gossop (UK)
A. Uhl (AT)
A. Cavaillo (USA)
L. Amass (USA) TBC
J. Bell (AUS) TBC
K. Simojoki (FIN) TBC
E. O'Moore (UK) TBC
H. Gurling (UK)
K. Wolff (UK)
J. Cami (ES) TBC
A-R. Childress (USA)

- Neuroimaging
- Underlying Neuronal Mechanisms
- Dual Diagnosis
- Smoking Cessation
- Treating the Clinical Consequences 1: Drug Dependence
- Treating the Clinical Consequences 2: Alcoholism

G. Gerra (IT)
J. Finney (USA) TBC
R. Patton (UK)
M. Torrens (ES)
J. Marsden (UK)
C. Godfrey (UK)
F. Moggi (CH)
M. Farrell (UK)
P. Aveyard (UK)
A. Taylor (UK)
A. Uchtenhagen (CH)
H. Rigter (NL)
M. Casas (ES)

To register, to submit poster abstracts or to find more information please visit our website www.eaat.org
We look forward to welcoming you to the conference.

EAAT Scientific Secretariat
Nottingham, UK

www.eaat.org info@eaat.org
Tel: +44 (0) 115 969 2016 Fax: +44 (0) 115 969 2017



Аспирантские позиции ЕС Марии Кюри по изучению болезни Альцгеймера
Applications are invited for 10 EU Marie Curie Ph.D. student positions

A consortium of scientists from nine universities (Germany, France, Netherlands and Belgium), and three research-oriented companies have gathered to implement a Marie Curie Early Stage Training programme, named NEURAD (acronym for "neuron" and "AD"). The program is funded by the European Commission and will provide positions for 10 Ph.D. students. The intense research-oriented training will qualify students in basic and applied Alzheimer's disease-related research and help them pursuing long-term research careers. The common aim of the consortium is to study the early patho-mechanisms of Alzheimer's disease, the consequences for the physiology of neuronal networks and for deficits in memory performance.

Topics include:

- Neurobiology of aging
- Gene expression and silencing
- Proteomics and Transcriptomics
- Mouse behavior
- Clinical studies
- Transgenic mouse models
- Anatomy and neuropathology
- Biochemistry
- Pharmacology
- Cell biology
- Synaptic plasticity
- Function of neuronal networks
- Cell cycle and degeneration
- Neurogenesis
- Communication and management skills

The international Ph.D. programme will grant Ph.D. positions for three years, interdisciplinary research, summer academy and training in pharmaceutical companies. The working language is English. Start: as soon as possible. For application forms, eligibility and further information, contact: Thomas Bayer, Ph.D., Saarland University, Department of Psychiatry, Division of Neurobiology, Bldg. 90, 66421, Homburg, Germany. Эл. почта: info@neurad-alzheimer.de <http://www.neurad-alzheimer.de/>

*Редакция журнала "Нейронауки" и Российское общество биопсихиатрии
сердечно поздравляют доктора медицинских наук, профессора*

Виктора Матвеевича Клименко,

*руководителя Физиологического отдела им. И.П. Павлова ИЭМ РАМН,
с избранием в члены-корреспонденты РАЕН.*

*10-я Международная конференция
по нейронаукам и биологической психиатрии*

”Стресс и поведение”

*Санкт-Петербург, Россия
16—20 мая 2007 г.*



*Centre for Physiology and Biochemical Research (CPBR)
The Russian Society for BioPsychiatry (RSBP)
The Russian Neuroscience Society (RNS)*

*10th Jubilee Multidisciplinary International Conference
of Neuroscience and Biological Psychiatry*

«Stress and Behavior»

*St-Petersburg, Russia
May 16—20, 2007*

Conference topics

- stress, fear; anxiety, depression
- neurogenetics
- neuromediators and transporters
- neurosteroids in the CNS
- neurochemistry and neurophysiology of stress
- neuropsychopharmacology and neuroendocrinology
- experimental models of behavior
- memory and learning
- psychophysiology and neuropsychology
- psychoneuroimmunology
- general psychiatry
- neuroethology and human ethology
- epilepsy
- other brain/behavioral disorders

Conference Chair: Dr. Allan V. Kalueff, PhD Hon, CBiol (Washington, USA)

Co-Chairs of the Program Committee:

Prof. Viktor M. Klimenko, PhD, MD (St-Petersburg, Russia)
Prof. Oleg G. Syropyatov, PhD, MD (Kiev, Ukraine)

Conference Secretary General: Natalia A. Zinevych, PE (Washington, USA)

Conference working language is English.

Conference abstracts will be published in a special issue of "Neironauki" — the Russian Journal of Neuroscience (Moscow)

Preliminary program of the conference

Day 1. May 16, 2007		
9.00—10.00	Registration	
10.00—10.30	Official opening ceremony	
10.30—11.00	• Plenary lecture 1	
11.00—11.30	• Plenary lecture 2	
11.30—13.00	Symposium 1.	
13.00—14.00	Lunch break	
14.00—14.30	• Plenary lecture 3	
14.30—15.00	• Plenary lecture 4	
15.00—18.00	Symposium 2.	
18.00—19.00	Informal Get-together Reception	
16.00—20.00	Social event: Day City guided tour (admissions)	
21.00—23.00	Social event: Night boat trip I (admissions)	
Day 2. May 17, 2007		
8.30—9.30	Registration	
9.30—10.00	• Plenary lecture 5	RSBP Annual meeting
10.00—10.30	• Plenary lecture 6	
10.30—13.00	Symposium 3.	
13.00—14.00	Lunch break	
14.00—14.30	• Plenary lecture 7	
14.30—16.00	Symposium 4.	
16.00—18.00	Symposium 5.	
19.00—22.00	Social event: Classical Music concert (admissions)	
Day 3. May 18, 2007		
9.00—9.30	Registration	
9.30—10.00	• Plenary lecture 8	Joint Poster session
10.00—10.30	• Plenary lecture 9	
10.30—13.00	Symposium 6.	
13.00—14.00	Lunch break	
14.00—14.30	• Plenary lecture 10	RNS Annual meeting. Joint Poster session
14.30—15.00	• Russ J Neurosci Presentation	
15.00—16.30	Symposium 7.	
16.30—18.30	Symposium 8.	
20.00—22.00	Social event: Theatre (admissions)	
Day 4. May 19, 2007		
9.00—9.30	Registration	
9.30—12.00	Symposium 9.	
12.00—14.00	Symposium 10.	
14.00—15.00	Lunch break	
15.00—15.30	• Russian Neuroscience Society Plenary lecture	
15.30—16.00	• Russian Society for BioPsychiatry Plenary lecture	
16.00—18.00	Concluding remarks and discussion Young Investigator Awards Official Conference closing ceremony Official announcement of the 11 th International Conference "Stress and Behavior"	
19.00—23.00	Social event: Conference Dinner (admissions)	
Day 5, May 20, 2007		
11.00—13.00	Satellite Symposium. 10 th International Sauna colloquium on Biological Psychiatry. Session I (Russian language)	
13.00—15.00	Satellite Symposium. 10 th International Sauna colloquium on Biological Psychiatry. Session II (English language)	
15.00—20.00	Social event: Day boat trip II (admissions)	
21.00—23.00	Bus guided Night City tour (admissions)	

Additional social events:

Ivan Pavlov's Museum-Flat organized tour
 Ivan Pavlov's Office and Tower of Silence organized tour
 Shalyapin's Museum organized tour
 Nabokov's museum organized tour
 Guided tour to summer Royal suburban palaces

Conference Registration

Delegate Registration form:

- Name;
- Title;
- Affiliation;
- Address;
- Telephone and fax numbers;
- E-mail, web-site;
- Accompanying person(s);
- Title of the abstract (if presenting)

The registration form shall be sent between September 1, 2006 and February 28, 2007 by e-mail to the conference Organizing Committee (biopsych-2007@mail.ru) together with the abstract(s) and proof of registration fees payment. Conference delegates may present abstract, or attend the conference without presenting the abstract. One abstract is accepted per each registered delegate.

Abstracts

All abstracts must be written in English (up to 2 pages A4 in Word format, Times 12 pt, 1.5 spaced) and consist of the following sections:

- 1) Title of the abstract;
- 2) Authors (example: A.B. Smith, D.J. Kalm), presenting author first;
- 3) Organisation(s): example: Texas State University, Texas, USA;
- 4) Introduction;
- 5) Methods;
- 6) Results and discussion;
- 7) Conclusion.

Submitted papers cannot be edited or corrected. All authors must receive a written confirmation of their registration form and abstracts being received by the conference Secretariat. Deadline for submission of papers is strictly 28 February 2006. NO TABLES, FIGURES OR REFERENCES.

Registration fees

Following the Conference's traditions, the registration fees are kept very low.

- Conference Registration fee this year will be: 20 euro (15 euro for students under 30) for scientists from countries with current economic difficulties (C.I.S., African, selected Asian, South-American countries) and 60 euro for delegates from other countries (30 euro for students under 30), if registered before 28 February 2005.
- Late registration fee after this date will be 25 euro (C.I.S., African, selected Asian and South-American countries delegates and students) and 70 euro (other categories).
- No fee is traditionally charged for the accompanying persons.

Russian visas

Foreign participants may require Russian visas to enter the country. The Organizing committee assists in obtaining Russian visas through the conference authorised tour-operator (contact the Organizing Committee for assistance).

Conference Organizing Committee:

N.A. Zinevych, Conference Secretary General
 13001 Crookston Lane, Suite 21
 Rockville 20851 MD USA
 E-mail: biopsych-2007@mail.ru

Международная школа по картированию мозга (Сербия, 23–30 сентября 2006 г.)

*The Yugoslav Biophysical Society & the School of Biology, University of Belgrade
have the pleasure of inviting you to attend the International Biophysics Workshop
"Academician Radoslav K. Andjus" on Imaging in Neurosciences and Beyond*

Sveti Stefan (Serbia & Montenegro), September 23–30, 2006

International Brain Research Organization

In cooperation with COST/ESF



AIM:

Advanced knowledge of the imaging techniques in biomedicine esp. neuroscience, preferably for **young researchers** and **postdoctoral students** (25–30). Allowing for the flow of experiences and ideas between participants and expert teachers. Forming an interface between the Workshop and the COST action "Physiological modelling of MRI image formation". Manuscripts are welcome and will be published as proceedings on CD.

TOPICS:

- 1) Magnetic resonance imaging
- 2) Advanced microscopy techniques
- 3) Imaging in electrophysiology

VENUE:

Sveti Stefan; Serbia & Montenegro

SPEAKERS:

- **Slobodan Macura** (Mayo Clinic, USA)
- **Goran Bacic** (Sch of Phys Chem, Univ. of Belgrade; SMN)
- **Spencer Brown** (Nat. Sci. Res. Center, Gif-Sur-Yvette, France)
- **Gyorgy Vereb** (Dept of Biophys. and Cell Biol., Univ. of Debrecen, Hungary)
- **Marko Kreft** (Inst. of Pathophys., Univ. of Ljubljana, Slovenia)
- **Gian Michele Ratto** (Inst. of Neurosci. CNR, Pisa, Italy)
- **Ferdinando Rossi** (Dept. of Neurosci., Univ. of Turin, Italy)
- **Galina G. Skibo** (Bogomoletz Inst. of Physiol., Kiev, Ukraine)
- **Stanko Stojilkovic** (NIH, NICHD, Bethesda, USA)
- **Vadim Maximov** (Inst. for Probl. of Inform. Transm, Moscow, Russia)
- **Dejan Zecevic** (Yale Univ. Sch. Med, USA)
- **Victor I. Popov** (Inst. of Cell Bioph., Russ. Acad. of Sci.)

Organization of the Workshop:

- Lectures
- Oral presentations of selected papers
- Panel discussions
- Credits (ECTS) available after exam

Fellowships (FENS criteria) will be available.

Deadline: June 15th, 2006

APPLICATION:

Send: name & affiliation; manuscript-1Mb with figures (facultative);
for **fellowships**: CV, recommendation letter, **all to the above e-mail address**.

Registration fee: 200€ before July 15th and 250€ after this date.

CONTACT

tel: (+381-11-) 30 32 356; 30 36 087

fax: (+381-11-) 30 32 356 or 2638-500 or 639-064

e-mail: nerka@bf.bio.bg.ac.yu

web: <http://clm.bio.bg.ac.yu> or <http://internetconferences.net/montenegro2006/>

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 мультидисциплинарных 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 РНО.

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>

Правила оформления статей в журнал "Нейронауки"

К публикации принимаются теоретические и обзорные статьи, результаты завершённых 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. Отступ слева для новой строки не обязателен; при этом недопустимо выставлять его при помощи клавиши Tab или нескольких пробелов (можно использовать формат абзаца). 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 большого 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 английский язык 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. Не следует выделять фрагменты текста (такие, как названия статьи, разделов, подразделов, таблиц) ПРОПИСНЫМИ БУКВАМИ. Для выделения заголовков разделов рекомендуется использовать **жирный шрифт**, для подзаголовков — **жирный курсив**, однако допускается и обычный шрифт. После названия статьи, заголовков разделов, подразделов, таблиц точка не ставится. 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.

В десятичных дробных числах целая часть отделяется от дробной через запятую (например: 0,001). Печатать десятичные дроби через точку не следует.

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.

В дополнение к статье можно присылать оригиналы рисунков в электронном виде, в отдельных файлах формата: JPEG, TIFF, PDF, CDR (11), PPT, а также в формате Excel (для диаграмм и графиков). В этом случае качество иллюстраций будет выше.

5. Литература

1. Цитируемая литература приводится в алфавитном порядке (вначале на русском языке) и включает в себя только опубликованные работы. В тексте рукописи номер ссылки заключается в квадратные скобки и соответствует нумерации в списке литературы.

2. Ссылки оформляются в соответствии с требованиями ГОСТ, действующими на территории Российской Федерации.

3. В присланной статье допускается ссылка на автореферат диссертационных работ, но не на саму диссертацию, т.к. она является рукописью.

4. В оригинальных статьях объем библиографического списка не должен превышать 25 источников, а в обзорах литературы — 60 источников.

5. За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы.

6. Пример оформления ссылки на публикацию в журнале:
Dawson D.A. Gender differences in the risk of alcohol dependence: Unites States // Addiction. — 1996. — Vol. 91, №11. — P. 1831—1842.

Пример оформления ссылки на книгу:
Валентик Ю.В., Савченко Л.М. Профилактика ВИЧ/СПИД среди лиц, потребляющих наркотики: Пособие для врачей. — М.: Каллиграф, 2003. — 157 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 (секретариат РОБП и РНО).

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

Подписные индексы

- по каталогу агентства Роспечать — 20125;
- по каталогу «Пресса России» — 20427.