

На правах рукописи

*Колма*

**КОЛМАКОВА Татьяна Сергеевна**

**РОЛЬ ЛИКВОРНЫХ НЕЙРОАНТИТЕЛ  
ПРИ ШИЗОФРЕНИИ, ЭПИЛЕПСИИ,  
РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ**

14.00.16 –патологическая физиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора биологических наук

Москва

2006

Работа выполнена на кафедре анатомии и физиологии человека  
Ростовского государственного педагогического университета

**НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ:**

доктор медицинских наук, профессор Г.А. ВИЛКОВ

**ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:**

доктор медицинских наук, профессор Д.П. БИЛИБИН

доктор биологических наук, профессор Н.В.ГУЛЯЕВА

член-корреспондент АМН РФ,

доктор медицинских наук, профессор С.Г. МОРОЗОВ

**ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:**

Институт общей патологии и патофизиологии РАМН

Защита диссертации состоится 18 сентября 2006 г. в 13.00  
часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.06 при Россий-  
ском университете дружбы народов по адресу: 117198 ГСП, Москва,  
ул. Минусло-Маклая, д. 8.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Рос-  
сийского университета дружбы народов по адресу: Москва, ул. Минусло-  
Маклая, д. 6.

Автореферат разослан 9 сентября 2006

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 212.203.06  
член-корреспондент РАЕН  
доктор медицинских наук, профессор



Г.А.ДРОЗДОВА

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** В настоящее время общепризнанным является положение о том, что заболевания мозга начинается с его повреждения, которое становится условием и причиной формирования вторичных эндогенных механизмов, осуществляющих развитие болезни (Г.Н. Крыжановский, 1996, 1999). Вместе с тем, еще не установлены все причины и механизмы, приводящие к повреждению мозга, в том числе участие компонентов ликвора в формировании и поддержании патологии мозга.

По общепризнанному мнению ликвор является внутренней средой мозга, необходимой для нормального функционирования ЦНС, которая является средой для обмена веществ между мозгом и кровью, а также местом выделения и удаления некоторых конечных продуктов метаболизма мозговой ткани (Ю.А. Макаров, 1978, Е.М. Цветанова, 1986, Г.А. Акимов и соавт., 1990). Это дало основание считать ликвор адекватным «информационным источником мозга», который интегрирует на нейрогуморальном уровне все возможные перестройки жизнедеятельности мозга (Г.А. Акимов и соавт., 1990, А.Ю. Макаров, 1992, В.И. Горбачев, С.М. Горбачева, 1996).

В последнее время стал обсуждаться вопрос о роли ликвора в нейрогуморальной регуляции обмена и функций мозга в норме и при заболеваниях ЦНС (Г.Н. Крыжановский, В.К. Луценко, 1995, Г.Н. Крыжановский, 1996, 1999, А.Н. Чибисов и соавт., 1999). Существуют сведения, позволяющие судить об участии ликвора в патогенезе некоторых заболеваний ЦНС. Предполагают, что в период обострения заболевания ведущая роль принадлежит ликвору, как в процессе саногенеза, так и в дезинтеграции функций мозга (А.Ю. Макаров, 1992).

В 1992 году А.Ю. Макаров предложил концепцию интегративной функции ликвора в деятельности мозга, согласно которой физиологически активные факторы ликвора оказывают влияние на структуры лимбико-ретикулярного комплекса, осуществляющего нейрогуморальную регуляцию эндокринной и иммунной систем. По мнению автора, регуляторные эффекты ликвора направлены на поддержание церебрального гомеостаза и проявляются как в условиях нормы, так и в ситуации восстановления и компенсации нарушенных функций. В то же время, есть основания предполагать, что ликвор может явиться средой, способствующей дезинтеграции функций мозга. Есть экспериментальные данные о том, что внутримозговое введение ликвора больных с заболеваниями нервной системы приводит к воспроизведению признаков нарушения деятельности мозга у реципиентов, что указывает на присутствие в спинно-мозговой жидкости физиологически активных факторов, вызывающих нарушение метаболизма и функций мозга (Н.Ф. Майорова и соавт., 1989, Г.Н. Крыжановский, 1996, 1999, А.Н. Чибисов и соавт., 1999, П.А. Пирумов и соавт., 2000). К числу таких веществ, присутствующих в ликворе, относятся гормоны, медиаторы, регуляторные пеп-

тиды и др., рецепторы к которым обнаружены во многих структурах мозга и их контакт с ликвором возможен не только в желудочковой системе, но и благодаря его движению по межклеточному пространству.

Однако, роль отдельных компонентов ликвора, поддерживающих гомеостаз мозга или вызывающих нарушение его деятельности, до настоящего времени остается изученной недостаточно.

В большей степени раскрыты и изучены механизмы влияния гормонов и биогенных аминов-медиаторов, присутствующих в ликворе на активность ЦНС (П.М. Мальшенко, А.С. Попова, 1990, А.Ю. Макаров и соавт., 1990). Значительно меньше сведений о функциях нейроспецифических антител, которые обнаруживаются в крови и ликворе здоровых людей и уровень которых значительно возрастает практически при всех заболеваниях нервной системы. В патогенезе ряда заболеваний мозга, в том числе шизофрении и эпилепсии нейроиммунные процессы являются важным компонентом патологического процесса, а в развитии рассеянного склероза ключевым механизмом патогенеза. Патогенетическая роль нейроантител, циркулирующих в крови больных шизофренией, рассеянным склерозом, эпилепсией и рядом других заболеваний мозга в настоящее время установлена (О.М. Захаренко и соавт., 1999, Т.П. Ключник, 1997, И.А. Рябухин, 1993). Проникновение через нарушенный гематоэнцефалический барьер из крови в ЦНС антител, специфичных к мозговым антигенам вызывает повреждение мембран нервных клеток, нарушение метаболизма мозга и деятельности его интегративных систем (Г.А. Вилков и соавт., 1984, 1985, В.П. Чехонин и соавт., 1999). Между тем, появление антител не всегда сопровождается повреждением мозга, т.к. они могут быть свидетелями патологии или принимать участие в восстановлении нарушенных функций (М.А. Мягкова и соавт., 1992, 2000, А.Б. Полетаев, 1995). Имеются основания полагать, что наряду с гематоэнцефалическим путем проникновения нейроантител в ЦНС важным механизмом их транспорта является гематоликворный путь. Имеются единичные сведения о наличии нейроантител в ликворе больных с различными заболеваниями ЦНС (С.Г. Горбачев и соавт., 2004, В.П. Чехонин и соавт., 2000). Роль антител к антигенам мозга, которые присутствуют в ликворе людей, как в условиях нормы, так и при заболеваниях нервной системы изучена крайне мало.

Недостаточность знаний патофизиологии ликвора и его роли в патогенезе заболеваний является одной из причин медленного внедрения в практику методов физико-химической коррекции СМЖ больных с лечебной целью (С.Г. Горбачев и соавт., 2004). К числу мало изученных вопросов относится участие ликвора в регуляции процессов свободнорадикального окисления, протекающего в мембранах мозга. Свободнорадикальное окисление является важным механизмом поддержания клеточного гомеостаза, и его неконтролируемая активация становится одной из причин развития окислительного стресса – универсального механизма повреждения клеток. В настоящее время установлено, что нарушение баланса между окислительными и антиокислительными процессами

имеет место при многих заболеваниях мозга, в том числе при шизофрении, рассеянном склерозе, эпилепсии и др. (Г.Н. Крыжановский, Е.В. Никушкин и соавт., 1983, И.А. Завалишин, М.Н. Захарова, 1996, В.Х. Хавинсон, В.А. Баринов и соавт., 2003). Есть данные о накоплении продуктов свободнорадикального окисления в ликворе больных эпилепсией (Е.В. Никушкин, В.Е. Браславский, 1981). Однако, участие компонентов ликвора, в частности нейроантител в развитии окислительного стресса не установлено.

В связи с этим, актуальным является изучение роли компонентов ликвора, в том числе ликворных нейроантител в изменении состояния нейротрансмиттерных систем мозга, в дизрегуляции эндокринных функций и окислительном повреждении мозга при шизофрении, эпилепсии, рассеянном склерозе. Одной из причин изучения влияния ликворных нейроантител на нейротрансмиттерный обмен явились ранее проведенные исследования, в которых установлено что под влиянием IgG фракции сыворотки крови нейросенсибилизированных животных и больных шизофренией вводимой непосредственно в ликвор интактных животных происходит нарушение катехоламиновой медиации (Г.А. Вилков и соавт., 1984).

Выбор заболеваний определен тем, что у больных шизофренией, рассеянным склерозом и эпилепсией важным фактором нарушения деятельности ЦНС является изменение метаболизма и функционального баланса моноаминовых медиаторов, часто отмечаются изменения в гормональной системе, а в крови и ликворе обнаружено присутствие антител к антигенам мозга.

На основании выше изложенного, в настоящей работе проведено экспериментальное изучение роли ликворных нейроантител в патогенезе заболеваний нервной системы, сопровождающихся нейроиммунным конфликтом. Наши исследования касаются ключевых механизмов развития шизофрении, эпилепсии, рассеянного склероза – нарушений моноаминергических систем гипоталамо-гипокампального комплекса, интегрирующих нервную, иммунную и эндокринную системы в единое целое, окислительного повреждения мозга, изменения эндокринной регуляции. Нами предпринята попытка установить влияние нейроспецифических антител, появляющихся в ликворе больных на формирование этих нарушений.

**Цель исследования.** Целью настоящего исследования явилось экспериментальное изучение влияния содержащихся в ликворе нейроспецифических антител при шизофрении, эпилепсии, рассеянном склерозе на нарушение моноаминергических медиаторных систем мозга, эндокринных систем и в изменении процессов свободнорадикального окисления в мозге.

#### **Задачи исследования:**

1. В опытах с внутрицистернальным введением ликворных нейроантител и цельного ликвора больных шизофренией, эпилепсией, рассеянным склерозом изучить изменение содержания катехоламинов и се-

- ротонина в патогенетически значимых для данных заболеваний структурах мозга – гипоталамусе, гиппокампе и коре больших полушарий.
2. Изучить влияние ликворных нейроантител и цельного ликвора больных на моноаминовые рецепторы мозга путем измерения параметров связывания [<sup>3</sup>H]норадреналина и [<sup>3</sup>H]серотонина с синапсосомами мозга реципиентов.
  3. Провести исследование влияния внутрицистернального введения фракции ликвора больных, освобожденной от нейроспецифических антител на изучаемые параметры в сравнении с эффектом ликворных нейроантител и цельного ликвора больных.
  4. Изучить влияние внутрицистернального введения нейроантител и ликвора больных шизофренией, рассеянным склерозом и эпилепсией на внутриклеточную регуляцию метаболизма, определяя содержание цАМФ и цГМФ в гипоталамусе, гиппокампе и коре больших полушарий крыс.
  5. Изучить влияние внутрицистернального введения ликворных нейроантител и цельного ликвора больных шизофренией, рассеянным склерозом и эпилепсией на эндокринную систему животных-реципиентов. Определить содержание гормонов гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы и гипофизарно-тиреоидной системы в крови крыс и собак-реципиентов.
  6. В опытах *in vivo* и *in vitro* изучить влияние нейроантител и ликвора больных на процессы свободнорадикального окисления в структурах мозга крыс. Провести изучение систем свободнорадикального окисления крови больных.

**Научная новизна результатов исследования.** В работе представлены экспериментальные данные, указывающие на патогенетическую роль нейроантител, присутствующих в ликворе больных шизофренией, эпилепсией, рассеянным склерозом. Впервые показано, что взаимодействие ликворных нейроантител с антигенами мозга приводит к изменению моноаминовых медиаторных систем. Характер изменения содержания нейротрансмиттеров в структурах мозга животных-реципиентов свидетельствует об участии ликворных нейроантител в формировании нарушений моноаминового обмена, свойственных данным заболеваниям.

Впервые установлено, что нейроантитела ликвора взаимодействуя с антигенами мозга нарушают рецепторный аппарат нервных клеток, изменяя показатели связывания рецепторов с [<sup>3</sup>H]норадреналином и [<sup>3</sup>H]серотонином.

Показано, что одной из причин нарушения метаболизма мозга при шизофрении, эпилепсии, рассеянном склерозе является изменение содержания цАМФ и цГМФ в структурах мозга, вызванное действием нейроантител ликвора.

Установлено, что внутрицистернальное введение ликвора больных шизофренией, рассеянным склерозом и эпилепсией вызывает измене-

ние содержания гормонов в крови животных – реципиентов. Дизрегуляция эндокринных систем экспериментальных животных вызвана действием нейроантител на моноаминовые системы мозга.

Показано, что нейроспецифические антитела, содержащиеся в ликворе больных шизофренией, эпилепсией, рассеянным склерозом действуя на различные структуры мозга, вызывают активацию свободнорадикального окисления. Снижение антиоксидантной емкости ликвора при данных заболеваниях является одной из причин развития окислительного стресса в мозге.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Ликвор играет важную роль в патогенезе шизофрении, эпилепсии, рассеянного склероза в связи с присутствием антител к антигенам мозга. Взаимодействие нейроспецифических антител ликвора с антигенами мозга является одним из основных механизмов нарушения моноаминовых медиаторных систем в патогенетически значимых для данных заболеваний структурах мозга. Нейроантитела, выделенные из ликвора больных шизофренией изменяли функциональный баланс норадренергической и дофаминергической систем в гипоталамусе, гиппокампе и коре больших полушарий животных-реципиентов. Взаимодействие нейроантител ликвора больных рассеянным склерозом с антигенами мозга реципиентов привело к изменению содержания ДА и 5-ОТ в гиппокампе, а внутрицистернальное введение антител из ликвора больных эпилепсией изменило содержание НА, ДА и 5-ОТ в гиппокампе и коре больших полушарий реципиентов.

2. При взаимодействии нейроспецифических антител, присутствующих в ликворе больных, изменяется связывание рецепторов с моноаминовыми медиаторами, что является одним из ведущих звеньев в формировании нарушений моноаминовых медиаторных систем при шизофрении, эпилепсии, рассеянном склерозе.

3. Одной из причин нарушения метаболизма мозга при шизофрении, эпилепсии, рассеянном склерозе является изменение содержания цАМФ и цГМФ в мозге, вызванное действием компонентов ликвора, как нейроантител, так и фракции «истощенного» ликвора.

4. Изменение содержания гормонов в крови животных-реципиентов после введения нейроантител и цельного ликвора больных шизофренией, рассеянным склерозом и эпилепсией указывает на роль ликвора в дизрегуляции эндокринной системы при данных заболеваниях.

5. Взаимодействие ликворных антител с антигенами мозга приводит к активации свободнорадикального окисления в мозге. Снижение емкости антиоксидантной системы ликвора создает условия для накопления в нем веществ с прооксидантными свойствами, вызывающих окислительное повреждение нервных клеток.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Теоретическая значимость работы заключается в расширении представлений о роли ликвора в нейроиммунных нарушениях при шизофрении, эпилепсии, рассеянном склерозе. В работе показано, что патогенное действие

нейроспецифических антител присутствующих в ликворе больных шизофренией, рассеянным склерозом и эпилепсией проявляется дизрегуляцияй моноаминергических нейротрансмиттерных систем мозга и нарушением его гомеостаза. Получены данные, раскрывающие нейроиммунный механизм нарушения рецепторных функций нейрональных мембран и установлена роль нейроантител ликвора в этих нарушениях. Результаты исследования указывают на необходимость изучения роли ликворных антител к отдельным антигенам мозга в развитии заболеваний мозга, таких как эпилепсия, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона и др., используя модельные эксперименты на животных. Установленные изменения содержания гормонов в крови собак и крыс после введения нейроантител ликвора больных шизофренией, рассеянным склерозом, эпилепсией и паркоманией указывают на нейроиммунный механизм и роль нейроантител ликвора в дизрегуляции эндокринной системы. Установлена патогенная роль ликворных нейроантител в окислительном повреждении мозга. В работе показано, что снижение емкости антиоксидантной системы ликвора приводит к накоплению в нем прооксидантных веществ, что становится одной из причин вторичного эндогенного повреждения мозга при шизофрении, эпилепсии, рассеянном склерозе. Результаты указывает на необходимость изучения антиоксидантной системы ликвора в норме и при заболеваниях нервной системы для разработки эффективных способов защиты мозга от окислительного стресса.

Практическая значимость работы заключается в расширении возможности использования ликвора в диагностике и лечении заболеваний нервной системы. Результаты исследования указывают на возможность сочетанного использования специфической ликворосорбции с целью удаления из ликвора нейроспецифических антител и коррекции антиоксидантной системы ликвора. Кроме того, своевременная коррекция антиоксидантного состава ликвора может значительно повысить эффективность мероприятий, направленных на предупреждение обострения нервно-психических расстройств. Результаты данного исследования используются при чтении лекций по ВНД в Ростовском госпедуниверситете, а также в лечебной практике городского психоневрологического диспансера г.Ростова-на-Дону.

**Апробация работы.** Материалы исследования доложены на IV Всесоюзном съезде патофизиологов» (Кишинев, 1989), на I Всесоюзном съезде иммунологов (Москва, 1989), 6-ой Ростовской областной научно-практической школе семинаре «Механизмы адаптации животных и растений к экстремальным факторам окружающей среды» (Ростов-на-Дону, 1990); на Всесоюзном симпозиуме и школе молодых ученых «Серотонин мозга, нервно-психические нарушения и их лекарственная коррекция» (Донецк, 1990); на Всесоюзной конференции «Медико-биологические аспекты охраны психического здоровья» (Томск, 1990), на XI международной научной конференции по нейрокибернетике (Ростов-на-Дону, 1995); на итоговой научной сессии Ростовского государствен-



ного медицинского университета (Ростов-на-Дону 1996, 1998); на I Всероссийской и II Всероссийской конференциях с международным участием «Нейроиммунопатология» (Москва, 1999, 2002); на Международной конференции «Биоантиоксидант» (Москва, 2002), на Юбилейной международной конференции «Проблемы нейрокибернетики» (Ростов-на-Дону, 2002), на 5-ом Конгрессе «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммуофармакологии» (Москва, 2002), на научной конференции «Нейохимия: фундаментальные и прикладные аспекты» (Москва, 2005), на VII Всероссийской конференции «Нейроэндокринология -2005» (С.-Петербург, 2005).

**Публикации по теме диссертации.** По теме диссертации опубликованы 15 статей и 20 тезисов.

**Структура диссертации.** Диссертация изложена на 300 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов и списка использованной литературы, включающего 401 отечественный и 211 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 36 таблицами и 20 рисунками.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В настоящей работе проведено экспериментальное изучение влияния ликворных нейроантител и цельного ликвора больных шизофренией, рассеянным склерозом, эпилепсией на моноаминовую медиацию гипоталамуса, гиппокампа и коры больших полушарий, регуляцию метаболизма мозга и содержание гормонов в крови животных реципиентов. Исследование выполнено на интактных животных, которым внутрицистернально вводили ликвор больных шизофренией с непрерывно-прогредиентным течением в стадии обострения (60 больных), рассеянным склерозом с прогредиентной формой заболевания в фазе обострения (56 больных), идеопатической эпилепсией через 1-2 часа после припадка (63 больных), а также больных наркоманией (10 больных), которые поступили в клинику с признаками шизоаффективного расстройства (диагноз наркомания был поставлен в процессе лечения). В качестве контроля использовали ликвор 32 больных остеохондрозом со слабо выраженным болевым синдромом, которые проходили обследование при подозрении на грыжу межпозвоночного диска (контрольный ликвор). Все больные находились на лечении в клинических отделениях Ростовского государственного медицинского университета.

Взятие крови для биохимических исследований производили одновременно с ликвором.

От момента взятия ликвора до его внутрицистернального введения интактным реципиентам проходило не более двух часов. Перед введением ликвор центрифугировали в течение 5 мин. при 1500 тыс./об.мин., чтобы избежать попадания эритроцитов. Для снижения травматичности процедуры ликвор предварительно прогревали на водяной бане до 37°C и вводили крысам со скоростью 10мл/сек, собакам - 1мл/мин.

Чтобы изучить влияние ликвора больных шизофренией, рассеянным склерозом и эпилепсией на моноаминергические системы мозга через сутки после его введения определяли содержание ДА, НА и 5-ОТ в гипоталамусе, гиппокампе и коре больших полушарий крыс-реципиентов. Состояние моноаминовых рецепторов в мозге реципиентов оценивали по показателям связывания [<sup>3</sup>H]НА и [<sup>3</sup>H]5ОТ с мембранами синапсосом. Фракцию грубых синапсосом выделяли методом дифференциального центрифугирования в градиенте плотности сахарозы. К 1мл взвеси синапсосом с содержанием белка 0,5-0,6мг/мл добавляли 8,20,40 пмоль [<sup>3</sup>H]ОТ (537 ГБк/ммоль) или 5,10,20 пмоль [<sup>3</sup>H]НА (1,26 ТВк/ммоль). Оба меченых лиганда производства фирмы «Amersham». В качестве вытесняющего агента использовали серотонин-креатинин-сульфат «Serva» (50мкм на пробу) и немеченый НА «Amersham» (30мкмоль на пробу). В координатах Скэтчарда обсчитывали максимальное число мест связывания лигандов (Вmax) и константу диссоциации комплекса рецептор-лиганд (Kd).

Содержание циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) определяли в гипоталамусе, гиппокампе и коре больших полушарий методом радиоиммунного анализа с использованием наборов «Cyclic AMP», «Cyclic GMP» (Франция).

Участие ликвора больных шизофренией, рассеянным склерозом и эпилепсией в формировании патохимических изменений в мозге изучали в опытах *in vivo* и *in vitro*, используя в качестве индикаторной системы анти- и прооксидантные характеристики ткани мозга крыс, которые оценивали методом хемилюминесцентного анализа (ХЛ). В опытах *in vitro* 0,3мл исследуемого ликвора инкубировали с 2,7 мл 0,55 % гомогенатом коры больших полушарий, белого вещества мозга и структур лимбико-диэнцефальной области («глубокие» структуры), приготовленного на 0,1М фосфатном буфере pH 7,8 при 37°С, в течение 5 мин. в термостатированной кювете с последующим измерением ХЛ.

Эффекты ликвора больных шизофренией и нейроспецифических антител *in vivo* оценивали по интенсивности ХЛ гомогенатов этих же структур мозга крыс через сутки после внутрицистернального введения 30мкл цельного ликвора больных или его фракций.

Антиоксидантные свойства сыворотки крови больных шизофренией, рассеянным склерозом и эпилепсией оценивали методом хемилюминесцентного анализа.

Об интенсивности свободнорадикального окисления (СРО) судили по активности ферментов антиоксидантной (АО) защиты – супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы, глутатиотрансферазы и накоплению продуктов СРО – диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, оснований Шиффа в форменных элементах крови больных. О влиянии СРО на метаболизм липидов судили по содержанию холестерина и ганглиозидов в эритроцитах крови больных шизофренией.

Противомозговые антитела из ликвора больных выделяли методом аффинной хроматографии. Активацию ВгСN-агарозы проводили антиге-

нами, выделенными из гомогената мозга интактных крыс (А.Б. Полстаев, О.П. Селифанова, 1987). Ликвор после процедуры сорбции мозговыми антигенами использовали как фракцию «истощенного» ликвора. Присутствие видонеспецифических мозгоспецифических АТ в цельном ликворе и его фракциях определяли методом иммуноферментного анализа с использованием 24 тест-систем для нейроспецифических белков, идентифицируемых изoeлектрофокусированием в интервале рН 3,0-9,0, разработанных сотрудниками института нормальной физиологии им. П.К. Анохина АМН РФ. В экспериментах использовали ликворы больных, в которых уровень иммунореактивности был выше 80%, во фракциях противомозговых антител уровень иммунореактивности составлял не менее 70%, во фракциях «истощенного» ликвора и в контрольном ликворе иммунореактивность отсутствовала или определялась в следовых количествах.

При изучении влияния ликвора больных на гипоталамо-гипофизарно-адреноректорную систему (ГГАС) и тиреоидную систему (ГТС) проводили определение содержания в крови крыс-реципиентов кортикотропин-релизинг-фактора (КРФ), АКГГ, кортикостерона и альдостерона, а также тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т<sub>3</sub>), тироксина (Т<sub>4</sub>) методом радиоиммунного анализа с использованием наборов Kit для животных фирмы DRG (США).

В сыворотке крови больных шизофренией, рассеянным склерозом и эпилепсией радиоиммунным методом с использованием наборов Kit определяли содержание пролактина, гормона роста, кортизола и альдостерона.

Отдаленные эффекты введения ликвора больных шизофренией и его фракций на мозг интактных реципиентов изучали через 7 суток после введения по показателям связывания [<sup>3</sup>H]НА и [<sup>3</sup>H]50Т с синаптосомами мозга и содержанию гормонов в крови крыс. Кроме того, было проведено изучение содержания АКГГ, пролактина, кортизола, и альдостерона в крови собак в течение месяца после введения контрольного ликвора, ликвора больных шизофренией, эпилепсией, наркоманией.

Содержание гормонов в крови собак определяли методом радиоиммунного анализа. Контролем служило содержание гормонов в крови животных до введения ликвора больных.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ «Statistica», версия 5.5a по t-критерию Стьюдента. Изменения считали достоверными при P<0,05. Для выявления закономерностей изменений содержания моноаминов и циклических нуклеотидов в структурах мозга крыс, а также показателей связывания [<sup>3</sup>H]НА и [<sup>3</sup>H]ОТ был проведен корреляционный анализ (Г.Ф. Лакин, 1980) с расчетом коэффициента корреляции -r по формуле Плохинского.

В работе было использовано 220 образцов ликвора, биохимические исследования крови сделаны 275 пациентам, эксперименты выполнены на 600 крысах и 28 собаках, которые содержались в условиях вивария.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 1. Влияние ликворных нейроантител и цельного ликвора больных на моноаминовые медиаторные системы и содержание циклических нуклеотидов в структурах мозга крыс-реципиентов

В настоящее время накоплено большое количество экспериментальных данных, которые указывают на участие ликвора в регуляции деятельности мозга (Г.Н. Крыжановский и соавт., 1988, Н.Ф. Майорова и соавт., 1989, Вартанян и соавт., 1991, Н.Э. Ордян и соавт., 2001). По мнению А.Ю. Макарова (1992), компоненты ликвора воздействуют на моноаминовые медиаторные системы гипоталамо-лимбического комплекса, что может служить одной из причин дезинтеграции нейротрансмиссии при некоторых заболеваниях нервной системы, в частности шизофрении, эпилепсии, рассеянного склероза. Однако патогенные компоненты ликвора до настоящего времени не установлены. Вместе с тем, накопленные в литературе данные позволяют предполагать участие ликворных нейроантител в повреждении мозга при шизофрении, эпилепсии, рассеянном склерозе и др. заболеваниях нервной системы, развитие которых сопровождается нейроиммунным конфликтом.

На основании изложенного выше, мы провели сравнительное изучение влияния внутрицистернального введения цельного ликвора больных шизофренией, рассеянным склерозом, эпилепсией, а также фракции ликвора, содержащей нейроантитела и «истощенной» фракции ликвора на моноаминовые медиаторные системы гипоталамуса, гиппокампа и коры больших полушарий мозга животных-реципиентов.

Результаты исследования показали, что внутрицистернальное введение фракции нейроантител и цельного ликвора больных привело к близким изменениям содержания катехоламинов и серотонина в исследуемых структурах реципиентов.

Так, введение фракции нейроантител, выделенной из ликвора больных шизофренией привело к достоверному снижению содержания НА и ДА в гипоталамусе и снижению содержания ДА в гиппокампе. После введения ликворных нейроантител стал ниже уровень 5-ОТ в гиппокампе и коре больших полушарий. У реципиентов цельного ликвора больных шизофренией отмечалось также снижение содержания обоих катехоламинов (НА и ДА) в гипоталамусе и гиппокампе и повышение их содержания в коре больших полушарий. Как и при введении фракции нейроантител в гиппокампе и коре больших полушарий содержание 5-ОТ стало ниже. «Истощенный» ликвор больных шизофренией вызвал незначительное повышение содержания НА в гипоталамусе и коре больших полушарий. В гиппокампе повысилось содержание ДА. Содержание 5-ОТ в структурах мозга реципиентов фракции «истощенного» ликвора осталось без изменений. Т.е. изменения содержания катехоламинов и серотонина в мозге крыс после внутрицистернального введения «истощенного» ликвора больных шизофренией были незначительны и противоположны по направленности изменениям, полученных после введения цельного ликвора

и ликворных нейроантител. Это дает основание полагать, что участие ликвора в изменении содержания катехоламинов и серотонина, установленные посмертно в мозге у больных шизофренией (N. Iqbal, 1995, K. Meszarous, 1996, e. Gurevich, 1997) в значительной мере определено присутствующими в нем нейроспецифическими антителами.

Доказательством роли нейроантител ликвора в нарушении моноаминовой медиации служат изменения состояния моноаминовых рецепторов в мозге крыс-реципиентов фракции антител и цельного ликвора больных шизофренией. Введение нейроспецифических антител привело к снижению числа мест связывания как [ $^3\text{H}$ ]НА, так и [ $^3\text{H}$ ]ОТ и резкому повышению аффинности рецепторов к медиаторам. Введение цельного ликвора больных шизофренией привело к резкому снижению Вмах (от  $5,7 \pm 1,14$  до  $0,35 \pm 0,07$  фмоль/мг белка) и Kd (от  $84,27 \pm 5,0$  до  $42,9 \pm 0,15$  фмоль/мг белка) для [ $^3\text{H}$ ]НА, что указывает на снижение эффективности синаптической передачи в норадренергической системе мозга. Противоположные изменения отмечались в показателях связывания [ $^3\text{H}$ ]5ОТ – установлено трехкратное повышение Вмах и Kd, что позволяет предполагать повышение функционального пула медиатора в синаптической щели. Нарушение норадренергической рецепции в мозге крыс сохранилось в течение 7 суток после введения цельного ликвора больных шизофренией и выделенной из него фракции антител и отсутствовало при введении контрольного ликвора. Введение «истощенного» ликвора больных шизофренией не изменило числа мест связывания [ $^3\text{H}$ ]ОТ, и лишь незначительно повысило аффинитет рецепторов к лиганду. Снижение числа мест связывания [ $^3\text{H}$ ]НА было значительно меньшим, чем у реципиентов цельного ликвора и фракции антител.

Следовательно, нейроспецифические антитела ликвора вызывают глубокие изменения функционального состояния синаптических мембран мозга, что подтверждается высокой степенью корреляции между изменением содержания НА и ДА и показателями связывания [ $^3\text{H}$ ]НА с синаптосомами мозга. По данным ряда авторов, при шизофрении нарушение моноаминовой нейротрансмиссии связано с изменением рецепции в мозге, однако, причины этих изменений не установлены (S.H.Kafka, 1996, F.Lanau e.all. 1997). Полученные нами результаты дают основание говорить о важной роли антител ликвора в нарушении моноаминовой нейротрансмиссии при шизофрении. Выраженные и длительные изменения в показателях катехоламиновой медиации у реципиентов ликвора больных шизофренией и выделенных из него антител позволяют предполагать, что одной из причин нарушения нейромедиации при шизофрении является снижение эффективности синаптической передачи.

Деятельность мозга во многом зависит от регуляции его метаболизма, которая осуществляется системами вторичных мессенджеров. Внутриклеточными регуляторами метаболизма клеток – эффекторов нервных и гормональных сигналов являются циклические нуклеотиды. Поэтому мы провели изучение роли компонентов ликвора в нарушении

регуляции метаболизма ЦНС, определяя содержание цАМФ и цГМФ в структурах мозга реципиентов.

У реципиентов цельного ликвора больных шизофренией отмечалось повышение содержания цАМФ во всех исследуемых структурах мозга, но значительное повышение (более, чем в 2 раза) нуклеотида отмечалось в гипоталамусе и коре больших полушарий реципиентов. Достоверное повышение цГМФ отмечалось только в коре больших полушарий. Введение фракции ликворных нейроантител привело к достоверному повышению содержания цАМФ в коре больших полушарий и повышению содержания цГМФ в гиппокампе крыс-реципиентов. Введение «истощенного» ликвора вызвало такие же по направленности изменения содержания цАМФ в гипоталамусе, гиппокампе и коре больших полушарий реципиентов, как и при введении цельного ликвора. После введения «истощенного» ликвора больных шизофренией отмечалось повышение содержания цАМФ на 43% в гипоталамусе и на 112% в коре больших полушарий. Содержание цГМФ стало ниже в гипоталамусе и гиппокампе крыс-реципиентов на 64% и на 50% соответственно.

Следовательно, участие ликвора в нарушение мозговой деятельности при шизофрении определяется не только присутствием нейроспецифических антител, но и действием не идентифицированных нами факторов.

Внутрицистернальное введение ликворных нейроантител и цельного ликвора больных рассеянным склерозом также привело к близким изменениям изучаемых показателей.

Так у животных с введением цельного ликвора больных рассеянным склерозом отмечались значительные изменения содержания ДА и 5-ОТ в гипоталамусе и гиппокампе. В гипоталамусе отмечалось достоверное повышение содержания обоих моноаминов (более, чем в 2 раза), в гиппокампе уровень ДА также существенно превышал контрольный, а содержание 5-ОТ незначительно, но достоверно стало ниже контрольного.

У реципиентов фракции АТ из ликвора больных рассеянным склерозом сохраняется направленность изменения содержания ДА и 5-ОТ в гиппокампе. В настоящее время высказано предположение, что одной из причин аутоиммунного конфликта при рассеянном склерозе является нарушение моноаминовой регуляции иммунного ответа (В.П. Бархатова и соавт., 1998). Известно, что рецепторные структуры дофаминергической и серотонинергической систем гипоталамуса и гиппокампа чувствительны к изменению иммунного гомеостаза. Поэтому есть основание полагать, что в ликворе больных рассеянным склерозом присутствуют антитела, взаимодействующие с иммуномодулирующими нейронами гиппокампа, что и приводит к нарушению центральной регуляции иммунной системы.

Введение ликвора больных рассеянным склерозом привело к угнетению синаптической передачи как в норадренергических, так и серотонинергических синапсах, о чем свидетельствует снижение числа мест связывания (Втах) и повышение средства рецепторов (снижение пока-

зателя Kd) для обоих медиаторов в мозге крыс – реципиентов. Внутривенное введение фракции антител привело к более выраженным изменениям показателей связывания [ $^3\text{H}$ ]НА и [ $^3\text{H}$ ]ОТ с синапсоматомами мозга, чем после введения цельного ликвора больных. У реципиентов фракции «истощенного» ликвора больных рассеянным склерозом число мест связывания для обоих лигандов соответствовало контрольному, отмечалось лишь незначительное повышение аффинности рецепторов к медиаторам.

Корреляционный анализ показал высокую зависимость между изменением содержания 5-ОТ и изменением числа мест связывания медиатора в гиппокампе реципиентов цельного ликвора больных рассеянным склерозом. Следовательно, полученные результаты указывают на участие ликворных нейроантител в нарушении моноаминовой нейротрансмиссии при рассеянном склерозе. При этом можно предполагать, что патогенное действие ликворных нейроантител в большей степени проявляется в нарушении серотонинергической медиаторной системы гиппокампа.

Патогенное действие ликвора больных рассеянным склерозом на систему циклических нуклеотидов, также как и в случае шизофрении, определяется не только нейроантителами, но и компонентами «истощенной» фракции. Введение ликвора больных рассеянным склерозом вызвало снижение уровня цАМФ и цГМФ, причем снижение цГМФ более значительное, чем цАМФ в гипоталамусе и гиппокампе крыс-реципиентов.

У реципиентов ликвора больных эпилепсией наиболее значительные изменения изучаемых показателей отмечались в эпилептогенных структурах – гиппокампе и коре больших полушарий.

Через сутки после введения ликвора больных эпилепсией в гиппокампе отмечались снижение содержания ДА и повышение содержания НА. В коре больших полушарий уровень ДА и 5-ОТ стал выше, чем у животных контрольной группы с введением ликвора больных остеохондрозом. Похожий характер изменения функционального баланса моноаминов в мозге отмечался у животных с экспериментальной эпилепсией (Н.Г. Сергисенко и соавт., 1983) Изменение внутриклеточной регуляции метаболизма мозга реципиентов ликвора больных эпилепсией проявилось резким повышением содержания цГМФ в гиппокампе и коре больших полушарий, тогда как содержание цАМФ практически не отличалось от контрольного. Высокая корреляционная зависимость отмечалась между изменением содержания ДА и цГМФ гиппокампе и между изменением содержания 5-ОТ и цГМФ в коре больших полушарий. Это является еще одним подтверждением участия компонентов ликвора в нарушении нейротрансмиссии в при заболеваниях нервной системы, сопровождающихся нейроиммунным конфликтом.

Разная направленность и степень изменения изучаемых показателей в структурах мозга крыс-реципиентов, по нашему мнению, в значительной мере определена составом нейроантител, присутствующих в

ликворе больных шизофренией, эпилепсией, рассеянным склерозом. В литературе накоплены сведения о разном составе нейроантител в крови и ликворе больных с разными заболеваниями мозга. Определяя уровень иммунореактивности исследуемых образцов ликворов больных и фракции антител, полученных от больных шизофренией, эпилепсией и рассеянным склерозом, мы также получили некоторые отличия. Так, только ликвор больных шизофренией имел высокую иммунореактивность к белкам, которые идентифицируются изоэлектрофокусированием в зоне Ph 6,5-6,75, а для ликвора больных рассеянным склерозом наибольшая иммунореактивность была установлена к белкам в зоне Ph 5,75-6,0. Существенные отличия иммунореактивности ликвора больных эпилепсией имели место по отношению к белкам, фокусирующихся при Ph 8,25-8,5 и Ph 5,5-5,75 соответственно. Установлены нами отличия иммунореактивности ликворов больных и по отношению к другим белкам мозга. Эти результаты дают основание считать, что высокая избирательность взаимодействия нейроантител ликвора больных с нейроантигенами определила не только направленность и степень изменения медиаторных систем и регуляции метаболизма структур мозга реципиентов, но и является одним из важных механизмов нарушения деятельности мозга при шизофрении, эпилепсии, рассеянном склерозе.

## **2. Влияние ликвора больных и ликворных нейроантител на процессы свободнорадикального окисления в мозге крыс-реципиентов**

Очевидно, что нарушение деятельности нервной системы начинается с ее повреждения. В настоящее время доказано, что нейроантитела, циркулирующие в крови больных шизофренией, рассеянным склерозом и эпилепсией, взаимодействуя с антигенами мозга вызывают его повреждение (С.А. Дамбинова и соавт., 1997, И.А. Завалишин и соавт., 1997, A. Henneberg e.all., 1981).

Ранее было показано, что внутрицистернальное введение фракции IgG, выделенной из сыворотки крови больных шизофренией и животных, иммунизированных энцефалитогенной эмульсией, приводит к активации СРО и нарушению функционального баланса моноаминов в мозге животных-реципиентов (Г.А. Вилков и соавт., 1984, Т.С. Колмакова, 1985).

Установленное нами изменение состояния моноаминовых рецепторов и содержания циклических нуклеотидов в мозге крыс-реципиентов позволило сделать предположение, что компоненты ликвора больных, и в первую очередь нейроантитела повреждают мембраны нейронов. Сегодня доказано, что оксидантный стресс является универсальным механизмом повреждения нервной ткани при заболеваниях ЦНС (И.А. Завалишин и соавт. 1996, 1999). Поэтому мы провели изучение влияния ликвора больных шизофренией, рассеянным склерозом и эпилепсией на СРО мозга крыс.

Результаты исследования показали, что внутрицистернальное введение ликворных нейроантител или ликвора больных шизофренией,



рассеянным склерозом и эпилепсией привело к усилению СРО в структурах мозга у реципиентов.

Согласно полученным данным изменения показателей СРО при введении фракции нейроспецифических антител, в основном, носят тот же характер, что и при введении цельного ликвора больных. Так, внутрицистернальное введение АТ, выделенных из ликвора больных шизофренией приводит к более выраженному усилению СРО во всех исследуемых структурах мозга крыс. В коре больших полушарий было установлено повышение фонового свечения (S) и укорочение латентного периода (L), что указывает на интенсификацию образования и рекомбинации свободных радикалов. В белом веществе мозга отмечается накопление гидроперекисей (повышение индуцированной вспышки -h) на фоне снижения емкости АО защиты (укорочение латентного периода -L). Значительное повышение T «до плато» и индуцированной вспышки (h) на фоне снижения L дает основание говорить о накоплении гидроперекисей и распространении окислительных процессов на липидные субстраты в глубоких структурах мозга.

При введении цельного ликвора больных шизофренией отмечалось усиление СРО во всех исследуемых структурах мозга. Но, наибольшая активация СРО была в «глубоких» структурах мозга, где показано повышение светосуммы медленной вспышки - H и укорочение латентного периода -L. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что одним из механизмов участия ликвора в патогенезе шизофрении является окислительное повреждение структур мозга, вызванное взаимодействием ликворных нейроантител с антигенами мозга. Это подтверждается сохранением равновесия процессов прооксидации и уровня АО защиты в мозге крыс с введением фракции «истощенного» ликвора больных шизофренией.

При введении ликвора больных рассеянным склерозом в коре больших полушарий и белом веществе мозга отмечалось снижение латентного периода (L) и повышение светосуммы медленной вспышки (H), что говорит о недостаточности АО защиты липидных компонентов мембран и вовлечение их в процесс пероксидации.

Внутрицистернальное введение ликвора больных эпилепсией вызвало накопление перекисных продуктов во всех исследуемых структурах, что привело к повышению амплитуды индуцированной вспышки -h. Очевидно, интенсивное нарастание аномальных свободнорадикальных реакций приводит к истощению субстрата окисления в коре больших полушарий и глубоких структурах мозга, на что указывает выраженная тенденция к снижению времени «до плато» (T «до плато»), отражающего возможность распространения СРО за счет пероксидации липидов.

На основании полученных данных мы сделали предположение, что высокая избирательность взаимодействия нейроантител ликвора с нейроантигенами приводит к развитию окислительного стресса в структурах мозга, вовлекая их в патогенез заболеваний. Вместе с тем, повышение активности окислительных и антиокислительных процессов при со-

хранении их равновесия в мозге реципиентов «истощенного» ликвора дало основание предполагать нарушение окислительного гомеостаза ликвора при данных заболеваниях. В связи с этим было проведено изучение антиоксидантных свойств ликвора больных шизофренией, эпилепсией и рассеянным склерозом в опытах *in vitro* в сравнении с показателями ликвора больных остеохондрозом (контроль).

В опытах *in vitro* было установлено, что контрольный ликвор обладает высокой АО емкостью, на что указывает снижение амплитуды индуцированной вспышки (h) в гомогенатах всех исследуемых структур. Повышение латентного периода (L) дает основание говорить об усилении антиоксидантных свойств системы.

Снижение показателя светосуммы медленной вспышки (H) демонстрирует ограничение возможности вовлечения липидов в процесс пероксидации, усиление которого повреждает мембраны.

При инкубации гомогенатов структур мозга с ликвором больных шизофренией, рассеянным склерозом и эпилепсией отмечалось значительное усиление СРО, что говорит о снижении емкости АО системы ликвора и присутствии в нем веществ с прооксидантной активностью. Так, ликвор больных шизофренией вызвал усиление образования и рекомбинации свободных радикалов (повышение фонового свечения -S) в коре больших полушарий. Амплитуда индуцированной вспышки (h) повышается в гомогенатах всех исследуемых структур. Снижение латентного периода (L) наряду с повышением показателей светосуммы медленной вспышки (H) и T «до плато» свидетельствует о недостаточности ограничения СРО с использованием в качестве субстрата окисления ненасыщенных связей жирных кислот в коре и глубоких структурах мозга. Следует отметить, что изменения показателей процессов СРО в структурах мозга в опытах *in vitro* были близкими по направленности и степени проявления к изменениям, полученным при внутрицистернальном введении фракции нейроантител или цельного ликвора больных шизофренией.

Такая же закономерность была отмечена при изучении нейротропной активности ликвора больных рассеянным склерозом. Ликвор больных рассеянным склерозом *in vitro* проявляет более выраженную мембранотропную активность по отношению к белому веществу мозга. Только в белом веществе отмечалось снижение tga, повышение амплитуды индуцированной вспышки (h) и T «до плато».

Ликвор больных эпилепсией также обладает выраженной прооксидантной активностью. Снижение АО защиты, направленной на расщепление гидроперекисей отмечалось в гомогенатах всех исследуемых структур, на что указывает снижение латентного периода (L) и повышение индуцированной вспышки (h). В гомогенатах белого вещества и «глубоких» структур отмечалась более выраженная активация СРО с использованием в качестве субстрата окисления ненасыщенных жирных кислот – повышается T «до плато» и светосумма медленной вспышки (H).

Ранее в нашей лаборатории было показано, что внутрицистернальное введение ликвора больных шизофренией приводит к морфоло-

гическим и биохимическим изменениям в мозге реципиентов, свидетельствующие о его повреждении (Г.А.Вилков и соавт., 1987). Следовательно, сравнимые изменения показателей СРО, полученные при внутричерепном введении нейроантител и цельного ликвора больных и в условиях *In vitro* указывают на значимую роль ликворных нейроантител в нейроиммунном повреждении мозга при шизофрении, эпилепсии, рассеянном склерозе.

Снижение антиоксидантных свойств ликвора больных дает основание говорить о нарушении функции ликвора, связанной с антиоксидантной защитой мозга, что является необходимым условием поддержания гомеостаза и нормального метаболизма ЦНС. Появление в ликворе веществ, проявляющих прооксидантную активность, делает их присутствие в ликворе опасным для оксидантного повреждения нервной ткани, и приводит к нарушению гематоэнцефалического и гематоликворного барьеров. Таким образом, создаются условия для нейроиммунного повреждения мозга, как со стороны крови, так и со стороны ликвора.

В литературе широко представлены данные об усилении СРО в крови больных шизофренией, эпилепсией и рядом других заболеваний ЦНС (Г.Н. Крыжаковский и соавт., 1984, Л.Л. Прилипко, 1989). Результаты нашего исследования показали, что при шизофрении, рассеянном склерозе и эпилепсии снижается антиоксидантная емкость сыворотки крови. В форменных элементах крови отмечается угнетение активности ферментов АО защиты (ГТ, ГП, СОД) и накопление продуктов СРО (ОШ, МДА, ДЦ), которые обладают мембранотоксическими эффектами. Очевидно, повреждающее действие этих веществ на мембраны становится причиной нарушения липидного метаболизма, на что указывает повышение содержания холестерина и ганглиозидов в эритроцитах больных шизофренией. Подобные изменения структурных компонентов мембран нервной ткани значимо изменяют их иммунохимические характеристики и могут стать существенной причиной нарушения нейротрансмиссии.

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют говорить о том, что нейроспецифические антитела ликвора являются эндогенным фактором повреждения мозга, определяющими особенности нарушения нейротрансмиссии и метаболизма в отдельных структурах мозга. Установленные изменения содержания катехоламинов и серотонина в гипоталамусе и гиппокампе крыс с введением цельного ликвора больных и фракции нейроспецифических антител позволяет предполагать нарушение интегративной деятельности этих структур, направленной на регуляцию эндокринной и иммунной систем.

### **3. Влияние ликвора больных на эндокринную систему животных-реципиентов**

Существует мнение, что изменение гормонального статуса у больных шизофренией, эпилепсией, рассеянным склерозом является следствием нарушения моноаминовой регуляции со стороны ЦНС (Е.П. Гуревич и соавт., 1988, В.А. Гурьева и соавт., 1991, В.Д. Кириченко, 1991). Однако, это мнение разделяют далеко не все исследователи.

Результаты нашего обследования 40 больных шизофренией, 28 больных рассеянным склерозом и 44 – эпилепсией показали нарушение гормонального статуса, которые позволяют связывать эндокринные расстройства у этого контингента больных с нарушением гипоталамо-гипофизарных связей. Полученные нами данные согласуются с результатами других исследователей (В.Д. Кириченко 1986, 1989, В.Я. Неретин и соавт., 1998, F. Holsboer e.all., 1987).

У больных шизофренией было установлено содержание ниже нормы кортизола (на 39%) и альдостерона (на 17%). Отмечалось выраженное повышение содержания ПРЛ – в 2раза у женщин больных шизофренией и у мужчин – в 4 раза, что составило  $703 \pm 12,3$  и  $706 \pm 10,2$  мкЕд/мл соответственно. У больных рассеянным склерозом достоверные отличия были установлены в содержании СТГ ( $0,95 \pm 0,06$  нг/мл), что выше нормы на 56%. Для больных эпилепсией характерно повышение содержания уровня обоих гипофизарных гормонов. У мужчин ПРЛ выше нормы на 60% ( $286,6 \pm 31,2$  мкЕд/мл), у женщин содержание этого гормона равно  $440,0 \pm 36,0$  мкЕд/мл, что превышает норму на 28%. Уровень СТГ у больных эпилепсией в 2,6 раза превышал нормальное содержание и составил  $1,57 \pm 0,46$  нг/мл. У обследуемых больных всех групп установлены различные отклонения от нормы содержания в крови гормонов гипофиза, что дает основание полагать изменение регуляции функции железы со стороны нервной системы. Очевидно, одной из причин этих нарушений является влияние компонентов ликвора больных на центральные структуры регуляции эндокринных функций.

Непосредственный контакт ликвора с гипоталамусом и гипофизом указывает на роль СМЖ в регуляции нейроэндокринных взаимоотношений, как в норме, так и при заболеваниях нервной системы.

Установленные изменения моноаминовых систем гипоталамуса и гиппокампа рецептиентов ликворных нейроантител и цельного ликвора больных шизофренией и рассеянным склерозом дают основание предполагать, что эти изменения могут стать причиной дисрегуляции эндокринных функций. Чтобы проверить это предположение было проведено изучение содержания гормонов в крови животных после введения ликворных нейроантител и цельного ликвора больных.

Как показали результаты проведенного исследования изменение содержания гормонов в крови отмечалось как у животных после введения цельного ликвора, так и его фракций – фракции нейроантител и "истощенного ликвора". При этом характер установленных изменений не позволяет связывать патогенное действие ликвора только с присутствием в нем нейроантител, или только с компонентами "истощенного" ликвора.

У всех животных с введением ликвора больных шизофренией, рассеянным склерозом и эпилепсией отмечалось достоверное повышение уровня КРФ в крови. Следовательно, введение ликвора больных шизофренией рассеянным склерозом и эпилепсией привело к повышению нейросекреторной активности гипоталамуса. Однако, соответствующего

повышения секреции гипофизом АКТГ не отмечалось ни в одной группе животных – реципиентов, что, вероятнее всего связано с нарушением моноаминовой медиации в структурах мозга крыс. Однонаправленность изменений содержания гипофизарных гормонов в крови реципиентов цельного ликвора и фракции нейроантител указывает на роль последних в дизрегуляции эндокринных функций. Так введение антител, выделенных из ликвора больных шизофренией и цельного ликвора привело к достоверному снижению содержания АКТГ и ТТГ в крови крыс. Введение фракции антител и ликвора больных рассеянным склерозом вызвало угнетение секреции АКТГ и повысило секрецию ТТГ. Изменения содержания гипофизарных гормонов в крови животных после введения «истощенного» ликвора больных шизофренией или больных рассеянным склерозом были незначительными.

Однако, характер изменения содержания периферических гормонов в крови животных после введения нейроантител отличается от изменений, полученных у реципиентов цельного ликвора больных.

Так у реципиентов ликвора больных шизофренией и эпилепсией уровень кортикостерона превышал контрольные значения, а при введении ликвора больных рассеянным склерозом отмечалось его снижение. В крови животных всех трех групп отмечалось заметное повышение содержания альдостерона. Введение фракции нейроантител из ликвора больных шизофренией и рассеянным склерозом не отразилось на содержании кортикостерона в крови крыс., а содержание альдостерона достоверно стало выше только у реципиентов нейроантител, выделенных из ликвора больных рассеянным склерозом.

Достоверные изменения содержания тиреоидных гормонов отмечалось у реципиентов цельного ликвора больных шизофренией – повышение содержания  $T_4$  и снижение содержания  $T_3$ . Возможно, одной из причин разнонаправленного изменения содержания гормонов щитовидной железы послужило нарушение процесса деиодирования  $T_4$ , которое протекает в гипофизе. Введение ликвора больных рассеянным склерозом привело к изменению содержания только  $T_4$  – его уровень в крови животных стал выше, чем у животных контрольной группы с введением ликвора больных остеохондрозом. У крыс после введения ликвора больных эпилепсией содержание всех исследуемых гормонов этой группы стало ниже контрольного. После внутрицистернального введения фракции нейроантител из ликвора больных шизофренией и рассеянным склерозом содержание гормонов щитовидной железы в крови животных не изменилось по сравнению с контролем.

Внутрицистернальное введение «истощенного» ликвора больных шизофренией и рассеянным склерозом привело к более заметным изменениям содержания периферических гормонов в крови крыс, однако направленность и степень этих изменений были отличными от изменений, полученных после введения цельного ликвора больных. Так у реципиентов «истощенного» ликвора больных шизофренией содержание кортикостерона и  $T_4$  в крови стало достоверно выше, а уровень альдостерона ни-

же, чем у контрольных животных. У реципиентов «истощенного» ликвора больных рассеянным склерозом достоверные изменения отмечались только в содержании альдостерона (стало выше контрольного на 74%).

Таким образом, полученные результаты позволяют говорить об участии нейроантител ликвора в дизрегуляции эндокринных систем путем изменения связи гипоталамус-гипофиз. Наши данные позволяют предполагать, что механизм патогенного действия нейроантител связан с нарушением моноаминовой медиации в гипоталамусе и гиппокампе. К сожалению, полученные результаты не дают возможности рассматривать механизмы изменения секреции надпочечников и щитовидной железы, установленного после введения цельного ликвора больных и «истощенной» фракции. Вместе с тем, введение ликвора больных шизофренией, эпилепсией, рассеянным склерозом вызывает длительные изменения содержания гормонов в крови животных, что указывает на участие СМЖ в формировании новых функциональных связей между нервной и эндокринной системами при данных заболеваниях. Об этом свидетельствуют результаты, полученные в экспериментах на собаках.

Введение контрольного ликвора (ликвор больных остеохондрозом) привело к изменению функциональной активности гипофизарно-адреналовой системы только в первые двое суток. Характер изменений секреторной активности гипофиза и коркового вещества надпочечников (повышение содержания АКГГ и кортизола), а также быстрое восстановление исходного уровня гормонов в крови собак позволяют предполагать формирование компенсаторно-адаптационного ответа системы на процедуру внутрицеребрального введения ликвора.

Внутрицеребральное введение ликвора больных привело к значительным и длительным изменениям содержания исследуемых гормонов в крови собак.

Так, после введения ликвора больных шизофренией содержание АКГГ в крови было достоверно ниже исходного в течение всего срока наблюдения. Уровень кортизола значительно повысился в первые сутки (превосходил начальные значения почти в 3 раза) и оставался выше контрольного до 21 суток. Длительные изменения отмечались и в содержании ПРЛ. Его уровень повысился в первые сутки после введения ликвора. Однако, на 2-е, 7-е и 14-е сутки отмечалось снижение секреторной функции гипофиза, и содержание ПРЛ стало ниже, чем у интактных собак. Восстановление деятельности железы сопровождалось значительным повышением уровня гормона в крови животных на 21-е сутки. Содержание альдостерона в крови собак-реципиентов изменилось только в первые сутки после введения ликвора, – стало на 52% выше начального. Все последующие сроки наблюдения уровень альдостерона соответствовал исходному.

Результаты исследования показывают, что характер изменений содержания гормонов в крови собак с введением ликвора больных эпилепсией значительно отличается от изменений, установленных после введения ликвора больных шизофренией. Введение ликвора больных

эпилепсией привело к повышению содержания АКТГ в первые двое суток. Однако, к 7-м суткам содержание АКТГ было уже ниже, чем в исходном состоянии на 30%. Низкий уровень гормона в крови собак сохранялся до конца срока наблюдений. Содержание кортизола в крови собак с введением ликвора больных эпилепсией было ниже исходного в течение всего эксперимента. Уровень альдостерона в крови собак стал выше исходного с первого дня наблюдения.

Особый интерес представляют результаты, полученные при наблюдении за собаками, которым внутрицистернально вводили ликвор больных наркоманией. У этой группы животных отмечалось резкое повышение содержания АКТГ и снижение уровня кортизола уже в первые сутки исследования и такая направленность изменений сохранялась в течение всего периода наблюдения. По современным представлениям развитие наркотической зависимости не связано с нейроиммунными процессами. Вместе с тем, данные литературы, свидетельствуют о возможном участии белковых компонентов ликвора этих больных в регуляции поведения (П.А.Пирумов и соавт., 2000). Кроме того, полученные нами результаты не исключают возможности влияния на деятельность мозга и других компонентов ликвора, составляющих «истощенную» фракцию.

Таким образом, введение ликвора больных приводит к изменению активности центральных и периферических желез внутренней секреции. Длительность изменений содержания гормонов в крови собак после введения ликвора больных шизофренией, эпилепсией и наркоманией свидетельствует о значительных нарушениях деятельности структур мозга, компенсация которых требует длительного времени. Очевидно под влиянием СМЖ происходит формирование новых функциональных связей между нервной и эндокринной системами. Нарушение эндокринных функций у животных, вызванное введением ликвора больных дает основание предполагать участие компонентов ликвора, и в первую очередь нейроантител в нарушении центральной регуляции эндокринных систем у больных шизофренией рассеянным склерозом и эпилепсией, а также некоторыми другими заболеваниями нервной системы.

Таким образом, результаты исследования показали, что ликвор является средой, которая, воздействуя на трансмиссерные и метаболические процессы мозга, способствует сохранению нормальных функций мозга или вызывает их нарушение при заболеваниях нервной системы. Появление в ликворе нейроспецифических антител является одним из эндогенных факторов, вызывающих повреждение мозга и определяющих направленность изменения нейротрансмиссии и метаболизма ЦНС при ее заболеваниях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что нейроантитела, присутствующие в крови больных шизофренией, эпилепсией, рассеянным склерозом проявляют выраженное цитотоксическое действие (Т.П. Ключник, 1997, Т.В. Давыдова и соавт., 1998), нарушают возбудимость мембран нервных клеток и синаптическое проведение нервного импульса (Х.Л. Гайнутдинов и соавт., 1995). В ликворе таких больных, как правило, также появляются антитела к антигенам мозга в больших количествах, чем у здоровых людей (В.П. Чехонин и соавт., 2000). Спектр нейроантител, циркулирующих в крови больных и в ликворе достаточно близкий, но не идентичный. Роль ликворных нейроантител в формировании и развитии заболеваний нервной системы, таких как шизофрения, эпилепсия, рассеянный склероз в настоящее время изучена крайне недостаточно.

Результаты настоящего исследования указывают на важную роль нейроантител ликвора в нарушении моноаминергической медиации в патогенетически значимых структурах мозга. Взаимодействие нейроантител, выделенных из ликвора больных шизофренией с нейроантигенами мозга животных приводило к изменению содержания катехоламинов (НА и ДА) во всех исследуемых структурах мозга реципиентов (в гипоталамусе, гиппокампе и коре больших полушарий). Ликворные нейроантитела больных рассеянным склерозом вызывали изменение функционального баланса между серотонинергической и дофаминергической системами. Т.е. наблюдалось изменение моноаминергических систем, нарушение которых считается существенным в формировании клинических проявлений. Обсуждается существование нескольких механизмов патогенного действия нейроантител на моноаминергические системы мозга (М.А. Мягкова и соавт., 1992, F. Lanau e.all., 1997). Результаты нашего исследования показали, что одним из таких механизмов является нарушение связывания нейромедиаторов с синапсосомами мозга. Установлено, что нейроантитела могут, вытесняя медиатор, связываться с рецепторами моноаминов (И.П. Ашмарин, И.С. Фрейдлин, 1989). Кроме того, возможно появление в ликворе антител к ферментам биосинтеза моноаминовых медиаторов, или к самим медиаторным молекулам, такие антитела обнаружены в крови больных при некоторых заболеваниях нервной системы (В.А. Евсеев и соавт., 1991, М.А. Мягкова, 2001). Одной из очевидных причин нарушения моноаминовой медиации является окислительное повреждение клеток мозга, вызванное взаимодействием ликворных нейроантител с нейроантигенами. Следует отметить, что характер изменения моноаминовой медиации и свободнорадикального окисления в структурах мозга реципиентов ликворных нейроантител был близок с реципиентами цельного ликвора. Развитие нейроиммунного повреждения мозга с участием ликвора представляется, как последовательность патологических процессов замкнутых в круг. Известно, что действие повреждающих факторов активирует процессы свободнорадикального окисления и повышает проницаемость гематоэнцефалического барьера. Окислительное повреждение клеточных структур приводит к



изменению иммунохимической характеристики мембран клеток мозга, а нарушение ГЭБ делает возможным элюминацию нейроантител в кровь и появлению нейроантител. С другой стороны, из мозга в ликвор попадают вещества, обладающие прооксидантными свойствами, действие которых должно ограничиваться антиоксидантной системой. Но как показали наши исследования, антиоксидантная емкость ликвора при шизофрении, эпилепсии, рассеянном склерозе снижена. Следовательно, создаются условия для накопления в ликворе больных веществ агрессивных по отношению к мозгу. Кроме того, через гематоликворный барьер возможно поступление из крови нейроантител. Совокупность этих процессов приводит к тому, что ликвор превращается в среду вторичного эндогенного повреждения. Со стороны ликвора мозг подвергается действию нейроантител, которое приводит к дальнейшему свободнорадикальному повреждению мозга и поддержанию нейроиммунного конфликта.

Результаты проведенного исследования показали важную роль компонентов ликвора в нарушении связей между моноаминергическими системами мозга и эндокринной системой. Очевидно, изменения моноаминовой медиации, вызванные ликворными антителами в гипоталамусе и гипокампе животных, являются одной из причин нарушения регуляции эндокринной системы, на что указывают гормональные изменения у животных реципиентов. Однако, нами установлено изменение гормонального статуса и у реципиентов «истощенного» ликвора больных шизофренией и рассеянным склерозом. Следовательно, компоненты ликвора больных оказывают влияние на регуляцию эндокринных функций не только через нейроиммунные механизмы. Очевидно, в ликворе больных шизофренией, эпилепсией, рассеянным склерозом присутствуют физиологически активные факторы, преформированные в связи с болезнью (гормоны, регуляторные пептиды, метаболиты медиаторов), непосредственное взаимодействие которых с гипоталамусом и гипофизом, также является одной из причин нарушения регуляции функций эндокринной системы у больных.

Длительность дезинтеграции моноаминовой рецепции мозга крыс при введении нейроспецифических антител и ликвора больных шизофренией указывает существенных основных механизмов нарушения функций мозга у больных шизофренией, эпилепсией, рассеянным склерозом. Высокая биологическая активность ликвора, установленная нами и другими авторами (Н.Ф.Майорова и соавт., 1989, Н.Э.Ордян и соавт., 2001) указывает на необходимость более глубокого изучения патофизиологии ликвора с целью разработки эффективных и надежных методов коррекции СМЖ при лечении заболеваний мозга, в том числе шизофрении, рассеянного склероза, эпилепсии.

## ВЫВОДЫ

1. Ликвор больных шизофренией, эпилепсией, рассеянным склерозом изменяет моноаминовую медиацию в структурах мозга. Важную роль в нарушении моноаминовой медиации играют нейроантитела ликвора больных.

2. Фракция нейроантител и ликвор больных шизофренией, эпилепсией, рассеянным склерозом изменяют связывание моноаминовых медиаторов с синаптосомами мозга, что является одной из причин изменения функционального баланса моноаминовых медиаторных систем в мозге и нарушения его функций.

3. Изменение содержания цАМФ и цГМФ в структурах мозга крыс после введения ликворных нейроантител и цельного ликвора больных указывает на участие ликвора в нарушении метаболизма мозга при шизофрении, эпилепсии, рассеянном склерозе.

4. Возможность моделирования нарушения гормонального статуса у животных путем введения ликвора больных и содержащихся в нем нейроантител свидетельствует о важной роли ликвора и его нейроиммунных компонентов в нарушении эндокринной регуляции у больных с изучаемыми патологиями.

5. Длительность изменения рецепторных функций синаптосомальных мембран и гормонального статуса животных-реципиентов указывают на важную роль нейроантител ликвора в формировании патологических структурно-функциональных связей в ЦНС при нейроиммунных процессах.

6. У больных шизофренией, эпилепсией, рассеянным склерозом снижается емкость антиоксидантной системы ликвора, что способствует активации процессов свободнорадикального окисления в мозге. Взаимодействие нейроантител ликвора больных с антигенами мозговых структур является одной из причин окислительного повреждения мозга.

7. Нейроантитела ликвора больных шизофренией, эпилепсией, рассеянным склерозом являются одной из причин эндогенного повреждения мозга. Вызывая свободнорадикальное повреждение нейрональных мембран, нейроантитела определяют характер дезинтеграции функциональных связей между моноаминовыми системами, изменение внутриклеточной регуляции метаболизма мозга, дисрегуляцию эндокринных систем.

## ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Биохимические и ультраструктурные изменения в мозге животных при внутрицистернальном введении ликвора больных шизофренией // Вопр.мед.химии.-1986.-№4. -С.89-92, -0,3 п.л. (соавт. Вилков Г.А., Трапезонцева Р.А., Силецкий О.Я.)
2. Центральная адреномедиация и нейроиммунный конфликт // Актуальные вопросы иммунологии и иммунопатологии. Сб.статей. Ростов-на-дону.1988. С.89, -0,1п.л. (соавт. Миноранская А.П.)

4. Роль нейрогуморальных механизмов в нарушении регуляции эндокринных функций у больных шизофренией // В мат. IV Всесоюз. съезда патофизиологов. Кишинев, 1989. -С.12, -0,1 п.л. (соавт. Вилков Г.А., Коваленко В.А.)
5. Иммунные механизмы цитотоксических эффектов ликвора больных шизофренией // В мат. I Всесоюз. иммунологического съезда. Москва, -1989.-Т.2. -С.183, -0,1 п.л. (соавт. Вилков Г.А., Межова Л.И.)
6. Коррекция психотропными препаратами нарушений связывания <sup>14</sup>C-НА, вызванных стрессорным воздействием противомозговых антител // Тезисы 6-ой Ростовской научно-практической конференции "Механизмы адаптации животных и растений к экстремальным факторам среды" Ростов-на-Дону, 1990. -С.162, -0,1 п.л. (соавт. Миноранская А.П., Вилков Г.А.)
7. Изменение уровня свободнорадикальных процессов в мозгу крыс при воздействии противомозговых антител // Тезисы 6-ой Ростовской научно-практической конференции "Механизмы адаптации животных и растений к экстремальным факторам среды", Ростов-на-Дону, 1990. -С.168, -0,1 п.л. (соавт. Черенкова И.Ф., Миноранская А.П.)
8. Серотонин мозга при внутрицистернальном введении ликвора больных рассеянным склерозом и шизофренией // В мат. Всесоюзного симпозиума «Серотонин мозга, нервно-психические нарушения и их лекарственная коррекция». Донецк, -1990. -С.70, -0,1 п.л. (соавт. Степнина Е.Г., Вилков Г.А.)
9. Мембранные эффекты ликвора больных шизофренией // В мат. Всесоюз. конфер. с междунар. участием «Медицинско-биологические аспекты охраны психического здоровья». Томск, 1990. -С.74-75, -0,1 п.л. (соавт. Вилков Г.А., Коваленко В.С. и др.)
10. Membrantropic effect of cerebrospinal fluide from patients with schizophrenia and multiple sclerosis // J. Neuroimmunol. -1991.-№1, -Р. 97, -0,1 п.л. (together Stepnina E.G., Vilkov G.A.)
11. Гормональные взаимоотношения при симптоматической эпилепсии // Ж. невропат. и псих. 1994.-№4. -С.6-9, -0,4 п.л. (соавт. Вилков Г.А., Нестеренко Э.Н. и др.)
12. Молекулярные механизмы нарушения нейротрансмиссии при внутрицистернальном введении ликвора больных шизофренией и рассеянным склерозом // В мат.. XI международной конференции по нейрокибернетике. Ростов-на Дону, 1995. -С.136-138, -0,3 п.л. (соавт. Кирой Р.И.)
13. Влияние ликвора больных шизофренией на транзиттерные системы мозга крыс-реципиентов // Матер. I научной сессии Ростовского гос. мед. университета. Ростов-на-Дону, 1996.-С.35, -0,1 п.л..
14. Изменение гормонального звена и системы ПОЛ крови больных шизофренией // Матер. I научной сессии Ростовского гос. мед. университета. Ростов-на-Дону, 1996.-С.8-10, 0,1 п.л.

15. Влияние ликвора больных шизофренией на гормональный статус собак-реципиентов // В мат. I Всероссийской конфер. «Нейроиммунопатология», Москва, 1999. –С.43-44, -0,1 п.л. (соавт. Вилков Г.А.)
16. Нейроэндокринные взаимоотношения при шизофрении // В мат. XXX Всероссийского Сопещения по проблемам высшей нервной деятельности, С.-Петербург, 2000. –С.542-543, -0,1 п.л.
17. Влияние ликвора больных рассеянным склерозом на уровень перекисного окисления липидов в структурах мозга //Успехи геронтологии. -2001.-вып.6, -С.46-47, -0,1 п.л.. (соавт. Черенкова И.Ф.)
18. Антиоксидантные свойства ликвора больных с различными заболеваниями ЦНС //В мат. VI международной конференции «Биоантиоксидант». Москва, 2002. –С.275-277, -0,1 п.л. (соавт. Черенкова И.Ф.)
19. Влияние ликвора больных нервно-психическими расстройствами на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему //В мат. 4-й Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндокринологии». Пермь, 2002. –С.241-242, -0,1 п.л.
20. Влияние противомозговых антител на функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы //В мат. Второй Российской конференции с междунар. участием «Нейроиммунопатология». Москва, 2002. –С.47-48, -0,1 п.л.
21. Влияние фракций ликвора больных шизофренией, рассеянным склерозом на моноаминовые системы мозга. // Известия ВУЗов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки.- 2002.-№4. –С.97-101, -0,6 п.л.. (соавт. Вилков Г.А.)
22. Роль нейроиммунного компонента ликвора больных нервно-психическими расстройствами в свободнорадикальном повреждении мозга интактных крыс. //Наука и образование. Известия Южного отделения РАО. -2002.-№3. –С.197-206, -0,5 п.л..
23. Показатели хемилюминесценции сыворотки крови и перекисного окисления липидов эритроцитов больных шизофренией, эпилепсией и рассеянным склерозом //Наука и образование. Известия Южного отделения РАО. -2002.-№3. –С.206-211, -0,5 п.л.. (соавт. Вилков Г.А., Смирнова О.Б.)
24. Роль ликвора и его компонентов в нарушении функций моноаминовых систем мозга при шизофрении. //В мат. Юбилейной Международной конференции «Проблемы нейрокибернетики» Ростов-на-Дону, 2002.-Т.1. –С.69-72, -0,5 п.л.. (соавт. Вилков Г.А., Кирой Р.И.)
25. Нарушение моноаминовых систем мозга нейроспецифическими антителами из ликвора больных шизофренией и рассеянным склерозом. //В мат.5-го Международного Конгресса «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии» Москва, 2002. -Т.П. –С.66, -0,1 п.л..
26. Влияние ликвора больных шизофренией, рассеянным склерозом и эпилепсией на содержание моноаминов и циклических нуклеотидов

- в мозге крыс. // Успехи соврем. Естествознания, 2003. – №1. – С.59-63, -0,4 п.л.
27. Влияние ликвора больных нервно-психическими расстройствами на функции эндокринных желез животных-реципиентов. // Известия ВУЗов Сев.Кав. регион. Естественные науки.- 2003. -№1. -С.101-105, -0,5 п.л. (соавт. Вилков Г.А., Менджерицкий А.М.)
  28. Роль ликвора больных шизофренией, рассеянным склерозом и эпилепсией в свободнорадикальном повреждении мозга. // Известия ВУЗов Сев. Кав. регион. Естественные науки. -2003. -№2. -С.99-105, -0,5 п.л. (соавт. Вилков Г.А.)
  29. Изменение связывания  $^3\text{H}$ -НА и  $^3\text{H}$ -ОТ с синаптосомами мозга крыс при действии мозгоспецифических антител из ликвора больных шизофренией // Известия ВУЗов Сев. Кав. регион. Естественные науки. -2003. -№3. -С.67-80, -0,5 п.л.
  30. Влияние внутрицистернального введения ликвора больных шизофренией на нейроэндокринную систему крыс // Нейрохимия.-2004.-№3.-С.214-216.-0,8п.л.
  31. Свободнорадикальное повреждение мозга крыс и нарушение связывания [ $^3\text{H}$ ]норадреналина И [ $^3\text{H}$ ]серотонина, вызванное ликвором больных шизофренией и больных рассеянным склерозом // Нейрохимия. -2004. -№4. – С.50-55. -0,7п.л.
  32. Влияние ликвора больных нервно-психическими расстройствами на моноаминергические системы мозга крыс // В матер. Научной конференции «Нейрохимия: фундаментальные и прикладные аспекты», Москва, 2005.-С.173.-0,1п.л.
  33. Содержание гормонов в крови больных шизофренией, рассеянным склерозом и эпилепсией // Известия ВУЗов Сев. Кав. регион. Естественные науки. -2005. -№3. -С.109-111, -0,5 п.л.
  34. Участие ликвора в регуляции нейроэндокринных связей при нервоспсихических расстройствах // В матер. VII Всероссийской конференции «Нейроэндокринология – 2005», С.-Петербург, 2005. -С. 87. -0,1п.л.
  35. Изменение нейрогуморальной регуляции у собак, вызванное введением ликвора больных нервно – психическими расстройствами // Нейрохимия.-2005.-Т.22.-№4.-С.305-310.- 0,8п.л.
  36. Отдаленные эффекты, вызванные однократным внутрицистернальным введением крысам ликвора больных шизофренией // Нейрохимия.-2006.-№2.-С.141-144.- 0,6п.л.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АО – антиоксиданты  
ГГАС – гипоталамо-гипофизарно-адреноркортикальная система  
ГТС – гипоталамо-тиреоидная система  
ГТ – глутатионтрансфераза  
ГП – глутатинпероксидаза  
ДА – дофамин  
ДК – диеновые конъюгаты  
КА – катехоламины  
КРФ – кортикотропин-рилизин-фактор  
НА-норадреналин  
5-ОТ – серотонин  
СМЖ – спинномозговая жидкость  
СРО – свободнорадикальное окисление  
СОД – супероксиддисмутаза  
ТТГ – тиреотропный гормон  
Т<sub>3</sub> – трийодтиронин  
Т<sub>4</sub> – тироксин  
ХЛ – хемиллюминесценция

Колмакова Татьяна Сергеевна (Россия)

Роль ликворных нейроантител при шизофрении, эпилепсии, рассеянном склерозе.

В работе представлены данные экспериментального изучения роли ликвора и ликворных нейроантител в нарушении деятельности мозга при шизофрении, эпилепсии, рассеянном склерозом. Установлено, что присутствие нейроспецифических антител определяет влияние ликвора на моноаминовую медиацию и нейроэндокринные связи при данных заболеваниях. Установлено, что присутствующие в ликворе больных нейроантитела вызывают нарушение связывания норадреналина и серотонина с синапсосомами мозга, а также нарушение функционального баланса циклических нуклеотидов в структурах мозга крыс-реципиентов. Установлено, что ликворные нейроантитела вызывают свободнорадикальное повреждение мозга, а снижение антиоксидантной емкости ликвора способствует накоплению в нем веществ с прооксидантными свойствами. Полученные результаты указывают на то, что нейроспецифические антитела ликвора, определяя характер повреждения структур мозга и нейротрансмиссии являются важным звеном в патогенезе шизофрении, эпилепсии, рассеянного склероза.

Kolmakova Tatiana Sergeievna (Russia)

The role of antibrain antibodies existing in liquor during schizophrenia, epilepsy and multiple sclerosis.

This research contains the data of experimental study of the role of liquor and antibrain antibodies, which are in liquor in alteration of brain activity during schizophrenia, epilepsy, multiple sclerosis.

It is established (stated, revealed) that the presence of neurospecific antibodies determines the influence of liquor on monoamine mediation and neuroendocrine formations during such diseases. It is stated that antibodies present in patients' liquor cause damage of binding of norepinephrine and serotonin with sinaptosomus of cerebrum and also alteration of the functional balance of cyclic nucleotides in cerebral cortex of rats-recipients. It is revealed that antibrain antibodies existing in liquor cause free radical damage of cerebrum but diminution of antioxidant system of liquor assists in accumulation of substances with prooxidized features in it. The results obtained in this research show that neurospecific antibodies of liquor defining the character of damage of cerebrum cortex and neurotransmission are important parts in pathogenesis of schizophrenia, epilepsy and multiple sclerosis.

