

**На правах рукописи**

**Свинарев  
Валерий Иванович**

**РОЛЬ ПОЛИАМИНОВ  
В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ШИЗОФРЕНИИ**

14.00.16 – патологическая физиология  
03 00 04 – биохимия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени доктора  
медицинских наук

**Москва  
2007**



Работа выполнена в Украинском НИИ социальной и судебной психиатрии, Киевском НПО охраны психического здоровья, Институте экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии имени Р Е Кавецкого НАН Украины, Киев, Украина и на кафедре патологической физиологии медицинского факультета ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов»

#### **Научные руководители:**

Заслуженный деятель науки РФ,

Академик МАН ВШ,

доктор медицинских наук, профессор **Фролов Виктор Алексеевич**

доктор биологических наук, профессор **Сяткин Сергей Павлович**

#### **Официальные оппоненты:**

Академик РАМН,

доктор медицинских наук, профессор **Панченко Леонид Федорович**

*место работы* заведующий лабораторией ФГУ Национального научного центра наркологии Росздрав

доктор медицинских наук, профессор **Билибин Дмитрий Петрович**

*место работы* кафедра патологической физиологии медицинского факультета Российского университета дружбы народов

доктор медицинских наук, профессор **Клюшник Татьяна Павловна**

*место работы* заведующий лабораторией нейробиохимии Научного центра психического здоровья Российской академии медицинских наук

#### **Ведущая организация**

ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет

Защита диссертации состоится «14» ноябр<sub>я</sub> 2007г в 18.00 часов на заседании диссертационного совета Д 212 203 06 при ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» по адресу 117198, Москва, ул Миклухо-Маклая, д 8

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов по адресу 117198, Москва, ул Миклухо-Маклая, д 6

Автореферат разослан «02» ноябр<sub>я</sub> 2007г

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Г А Дроздова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы** Одной из главных в современной психиатрии является проблема этиологии и патогенеза шизофрении. Несмотря на огромные усилия исследователей, различные аспекты этих вопросов остаются не раскрытыми. В настоящее время интенсивно разрабатываются генетические, иммунологические, нейробиохимические факторы патогенеза заболевания. Сформулировано несколько патогенетических концепций шизофрении. Биохимические исследования шизофрении наиболее многочисленны и систематизированы. Было предложено много теорий и гипотез биохимической сущности этого заболевания [Анохина И.П., Гамалея Н.Б., 1979, Вартамян М.Е., 1983, Протопопов В.П., 1961], в частности, предлагались различные биохимические тесты для его диагностики, рекомендовались методы лечения, направленные на устранение предполагаемых нарушений.

Особый интерес представляют исследования, непосредственно ориентированные на выяснение биохимической природы токсических веществ, обнаруживаемых при шизофрении. Высказано предположение, что аутоксические вещества при шизофрении могут образовываться в результате нарушения белкового (азотистого, аминокислотного) метаболизма. Речь может идти либо об аминных соединениях, содержащих группы  $\text{NH}$  и  $\text{NH}_2$ , либо о промежуточных или конечных продуктах обмена ароматических аминокислот, содержащих в своем составе бензольное кольцо (индолы или фенолы). Химическое сходство последних с имеющими ключевое значение для нервно-психических функций биогенными аминами (катехоламинами, серотонином) может обуславливать нарушение синаптической проводимости путем «вытеснения» и вызывать катастрофические последствия для всей нервно-психической деятельности [Полищук И.А., 1976].

В настоящее время само присутствие токсических факторов в биологических жидкостях больных шизофренией уже не вызывает сомнения. Однако остается неясным, насколько эти аномальные субстанции причастны к специфическим механизмам патогенеза болезни. Наиболее распространена гипотеза о связи патогенеза шизофрении с нарушениями в конкретных звеньях обмена, в частности, биогенных аминов. Можно выделить две группы этих биологических гипотез патогенеза шизофрении. Так, катехоламиновые гипотезы рассматривают возможную роль дисфункции норадреналина и дофамина в нейробиохимической медиации мозга. В эту группу входит и широко распространенная гипотеза О-метилирования. Индоламиновые гипотезы постулируют участие серотонина и его метаболитов в механизмах психической деятельности. Нарушения в обмене этих метаболитов может привести к развитию шизофренических симптомов. К этой группе примыкают концепции связи патогенеза шизофрении с нарушением функций энзиматических систем (МАО, КОМТ, дофамин- $\beta$ -гидроксилазы), участвующих в обмене биогенных аминов. Однако многочисленные попытки установить достоверность тех или иных отклонений в содержании указанных веществ или изменений активностей ферментов их обмена при шизофрении заканчивались получением противоречивых результатов [Вартамян М.Е., 1983].

Новым этапом в изучении механизмов возникновения шизофрении стало выяснение роли нейропептидов, которые функционируют в качестве нейромодуляторов [Гамалея Н.Б., 1978, Lindstrom L., Gunne L.-M., Terenius L., 1977, Lord J.A.H., Waterfield A.A., Hughes J., 1976]. Важная роль в патогенезе шизофрении здесь отводится  $\gamma$ -аминомасляной кислоте (ГАМК). Она служит не только собственно нейротрансмиттером, но и выполняет функцию синаптического модулятора на уровне дофаминового рецептора [Roberts E., 1981].

В последнее время расширились исследования по изучению рецепторов нервных клеток при шизофрении, так как оказалось, что конечная реакция мозга зависит не только от концентрации нейротрансмиттеров или особенностей их метаболизма в ткани мозга, но и от числа нейрональных рецепторов и их функционального состояния [Иверсен Л., 1984]. На сегодняшний день известно около 30 разных веществ, роль которых в качестве медиаторов в головном мозге доказана или предполагается, хотя многие вещества, несомненно, еще не открыты [Вартамян М.Е., 1983, Иверсен Л., 1984]. В связи с этим актуально исследование но-

вых биологически активных веществ, предположительно имеющих специфическое действие в центральной нервной системе (нейротоксическое, нейромедиаторное и нейромодуляторное). К таким веществам можно отнести полиамины – спермин, спермидин, путресцин, кадаверин. Они проявляют разносторонние физиологические эффекты. Спермин и спермидин в ткани мозга животных и человека присутствуют в высоких концентрациях и в количественном отношении превосходят остальные амины, обнаруженные в мозге [Shaw G G, 1981, Shaw G G, 1973]. В последние годы появились экспериментальные работы, в которых высказаны предположения об участии полиаминов в процессах нейротрансмиссии [Harman R J, Shaw G G, 1981, Harman R J, Shaw G G, 1981]. Обсуждается также вопрос об их влиянии на захват в синапсомасоме таких нейромедиаторов, как  $\gamma$ -аминомасляная кислота, дофамин, холин [Law C L, Wong P C L, Fong W F, 1984]. Это может иметь значение в возникновении патологических процессов в центральной нервной системе и, в частности, шизофрении. Кроме того, спермидин оказывает влияние на акцепторную способность белков плазмы крови по отношению к нейропептидам [Campbell R A, Hunt-Retzlaff Z, Russi J B, 1987]. Это может приводить к нарушению образования биологически активной, доступной для взаимодействия с рецепторами клеток-мишеней формы нейропептидов, и, в конечном счете, может быть одной из причин нарушения процессов модуляции нейропептидами адренергических систем мозга. Наряду с этим, в концентрациях, превышающих физиологические, полиамины действуют как нейротоксины. Они подавляют потребление кислорода тканями мозга [Evans E A, Vennesland B, Schneider J J, 1939], ингибируют трансмембранный транспорт глюкозы [Campbell R A, Morris D R, Bartos D, 1978], играют существенную роль в разрушении гематоэнцефалического барьера [Goldstone A, Koenig H, Lu C J, 1985, Koenig H, Goldstone A D, Lu C J, 1983, Koenig H, Goldstone A D, Lu C J, 1989, Trout J J, Koenig H, Goldstone A D, 1986], обладают выраженным иммунодепрессивным действием [Theoharides T C, 1980, Zabib R S, Tomasi Th B, 1981]. В то же время считается общепризнанным, что у больных шизофренией наблюдаются явления церебральной гипоксии [Полищук И А, 1976, Протопопов В П, 1961], нарушение белкового и углеводно-фосфорного обмена [Вартамян М Е, 1983, Полищук И А, 1976], повышенная проницаемость сосудов [Полищук И А, 1976], а также дисфункция иммунной системы. Можно предположить, что на все эти процессы полиамины оказывают определенное влияние. Косвенным подтверждением возможной роли полиаминов в патологических процессах при шизофрении являются данные о том, что некоторые лекарственные препараты, содержащие спермидиновую часть (хлороквин, мепакрин, амодиаквин), вызывают побочные психические эффекты в виде шизофреноподобных картин (от аффективных и параноидных до апатоабулических расстройств) [Andrews R C R, 1985].

Несмотря на столь выраженное психотропное действие полиаминов, в литературе имеются лишь единичные сообщения об изучении этих соединений при шизофрении.

Таким образом, можно сделать вывод, что исследования, направленные на изучение полиаминов при эндогенных психических заболеваниях и, в частности, при шизофрении и выяснение их связи с клиническим состоянием находятся только на начальной стадии. В свою очередь потребность теоретической и практической психиатрии в новых данных об особенностях изменения уровня полиаминов в биологических жидкостях организма больных и их взаимосвязи с определенными клиническими и клинико-патогенетическими параметрами при шизофрении обусловило актуальность этого диссертационного исследования.

**Цель и задачи исследования.** Целью работы стало исследование особенности изменения уровней полиаминов в биологических жидкостях у больных шизофренией и изучение их взаимосвязи с определенными клиническими и клинико-патогенетическими параметрами при шизофрении.

Были поставлены следующие задачи

- 1 Исследовать уровень полиаминов в сыворотке крови и в моче у больных шизофренией с разными типами ее течения, длительностью и синдромальной характеристикой клинического состояния

- 2 Исследовать содержание полиаминов в биологических жидкостях (сыворотке крови, моче и среднемолекулярной фракции плазмы крови) у больных шизофренией в процессе их лечения, в активной стадии болезни и в стадии ремиссии
- 3 Путем корреляционного анализа определить возможность взаимосвязи между повышением уровней полиаминов в сыворотке крови и определенными клиническими параметрами при шизофрении
- 4 Провести корреляционный анализ взаимосвязи между изменением уровня полиаминов в сыворотке крови и динамикой психического состояния больных шизофренией в процессе лечения нейролептическими препаратами
- 5 Исследовать влияние психотропных препаратов на метаболизм полиаминов в бесклеточных тест-системах из тканей с повышенным митотическим индексом

**Научная новизна** Впервые проведено исследование количественного содержания полиаминов в биологических жидкостях у больных шизофренией. Выявлено значительное увеличение концентрации полиаминов в сыворотке крови, в среднемолекулярной фракции плазмы крови и в моче больных шизофренией в сравнении с практически здоровыми лицами. Впервые показано, что уровни полиаминов в сыворотке крови зависят от типа течения заболевания. Установлено значительное снижение концентрации полиаминов в биологических жидкостях у больных шизофренией в процессе лечения. Впервые проведено долговременное исследование уровней полиаминов в сыворотке крови у больных шизофренией и продемонстрировано, что во время ремиссии они значительно ниже, чем при обострении процесса. Наблюдение за изменениями уровней полиаминов в сыворотке крови больных в динамике показали, что повышение их концентрации до 80-90% от начального уровня (до начала лечения) может свидетельствовать об обострении заболевания.

Впервые проведена количественная оценка прямого действия психотропных препаратов (структурных аналогов полиаминов) на обмен полиаминов в бесклеточных тест-системах из тканей с повышенным митотическим индексом. Все протестированные вещества подавляли синтез, активировали распад полиаминов и, вероятно, поэтому вызывали понижение уровня путресцина и полиаминов.

**Практическая значимость работы.** Полученные в долговременном клиническом эксперименте данные открывают возможность для использования такого биохимического показателя, как уровень полиаминов в биологических жидкостях у больных шизофренией в качестве дополнительного параклинического критерия при уточнении прогноза обострения заболевания. Это может быть полезным в превентивной терапии шизофрении. Стойкое снижение уровней полиаминов совместно с клиническими показателями могут стать критериями прогнозирования становления биологической ремиссии, а сохранение высоких уровней полиаминов или их дальнейшее увеличение, будут свидетельствовать о ближайшем обострении заболевания.

Сформулированы новые представления о роли полиаминов в этиопатогенезе шизофрении и механизме действия психотропных препаратов, в частности, опосредованно через систему полиаминового обмена. Эти положения могут быть использованы в процессе преподавания студентам медицинских учреждений в курсе патологической физиологии и терапии.

Результаты исследования влияния психотропных препаратов на основные параметры обмена полиаминов можно использовать для формирования базы данных с целью проведения последующих компьютерных расчетов количественных корреляций «структура-активность» и прогноза эффективности действия новых потенциальных психотропных средств.

**Основные положения, выносимые на защиту.**

- 1 В сыворотке крови и в моче у больных шизофренией существенно повышены уровни путресцина и полиаминов

- 2 Уровни полиаминов в сыворотке крови и в моче у больных шизофренией зависят от типа течения, ведущего синдрома и длительности заболевания
- 3 Полиамины содержатся в среднемoleкулярной фракции плазмы крови у больных шизофренией в значительно более высокой концентрации, чем у здоровых людей. Токсическое действие полиаминов при шизофрении
- 4 Концентрации полиаминов в сыворотке крови и в моче у больных шизофренией коррелируют с этапом течения заболевания (обострение, ремиссия). Стойкое снижение уровня полиаминов вместе с клиническими показателями может быть критерием прогноза становления ремиссии. Сохранение высоких уровней полиаминов или дальнейшее их увеличение свидетельствуют о неблагоприятном течении заболевания
- 5 Корреляция уровней полиаминов в сыворотке крови с такими клиническими показателями заболевания (BPRS), как "тревога", "дезорганизация мышления", "враждебность", а также с суммарным количеством баллов позитивных расстройств по шкале BPRS. В процессе лечения степень уменьшения уровней полиаминов коррелирует с редукцией таких клинических проявлений, как "дезорентация мышления", "депрессия", "подозрительность", "соматическая обеспокоенность", "двигательная заторможенность", и уменьшения суммарного количества баллов по шкале BPRS
- 6 Прямое действие психотропных препаратов (структурных аналогов полиаминов) активировало распад, подавляло синтез и нормализовало уровни полиаминов в модельных бесклеточных тест-системах из тканей с повышенной клеточной пролиферацией. Возможный механизм лечебного действия данных психотропных препаратов
- 7 Возможность участия полиаминов в этиопатогенезе шизофрении

**Апробация работы.** Основные результаты диссертационной работы были представлены и обсуждены на 6-th International Congress On Amino Acids, *Bonn, Germany, August, 1999*, на Международной научной конференции «Биологически активные соединения в регуляции метаболического гомеостаза», *Гродно, Беларусь, сентябрь, 2000*, на I Всероссийской конференции «Развитие научных исследований на медицинских факультетах университетов России», *Москва, Россия, январь, 2001*, на Первой международной конференции «Клинические исследования (лекарственных средств)», *Москва, Россия, ноябрь 2001*, на 1-st International Conference on Clinical Research, *Moscow, Russia, November 2001*, на 8-th International Congress on Amine Acids and Proteins, *Rome, Italy, September, 2003*, на Третьей международной конференции «Клинические исследования лекарственных средств», *Москва, Россия, октябрь, 2003*, на Четвертой международной конференции «Клинические исследования лекарственных средств», *Москва, Россия, октябрь, 2004*, на 9-th International Congress on Amino Acids and Proteins including brainport, *Vienna, Austria, August, 2005*, на Пятой международной конференции «Клинические исследования лекарственных средств», *Москва, Россия, октябрь, 2005*, на Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 85-летию самарского государственного медицинского университета «Новая идеология в единстве фундаментальной и клинической медицины», *Самара, Россия, июнь 2005*, на 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, *Kyoto, Japan, June, 2006*, на International Conference on the Role of Polyamines and their Analogs in Cancer and other Diseases, *Tivoli (Rome), Italy, September, 2006*, на 10-th International Amino Acids and Proteins Congress, *Chalkidiki, Greece, August, 2007*

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 229 машинописных страницах. Диссертация состоит из введения, аналитического обзора литературы, материалов и методов исследования, пяти глав собственных исследований, обсуждения ре-

зультатов исследования, заключения, выводов, списка цитируемой литературы Работа иллюстрирована 37 рисунками и содержит 24 таблицы

**Публикации** Основное содержание диссертации опубликовано в 34 печатных работах, из которых 15 статей опубликованы в рецензируемых отечественных и зарубежных журналах и одна монография

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы исследования.** Для достижения цели и решения поставленных задач проведено комплексное обследование больных с использованием следующих методов: клинико-психопатологический с динамическими наблюдениями за состоянием больных, статистический

Диагностика шизофрении проводилась с помощью диагностических критериев и классификации шизофрении, предложенных институтом психиатрии АМН СССР, а также с использованием диагностической шкалы BPRS. Полученные данные заносились в специально разработанную карту обследования

Клинико-психопатологический метод включал количественную оценку степени выраженности симптомов у больных шизофренией с использованием следующих шкал

1 Международная, короткая психиатрическая оценочная шкала BPRS, с помощью которой оценивали 18 признаков психического состояния больных в процессе терапии. Степень выраженности каждого отдельного признака оценивали по 7-бальной шкале. В карте обследования отмечали психическое состояние больного при поступлении в стационар, при дезактуализации психотической симптоматики (через 2-3 недели после начала активной терапии) и в период выписки из стационара

2 Шкала тяжести позитивных расстройств А В, Снежневского. Данная шкала включала оценку позитивных расстройств на 9 уровнях распределенных по степени нарастания их глубины и тяжести

Исследования проводили на базе Украинского НИИ социальной и судебной психиатрии, Киевского НПО охраны психического здоровья и Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии имени Р. Е. Кавецкого НАН Украины. Выборочным методом обследовано 139 пациентов. Из них 106 больных с диагнозом шизофрении и 25 практически здоровых лиц, составивших контрольную группу

В процессе исследования оценивали неврологическое и соматическое состояние больных с привлечением консультантов: невропатолога, терапевта, окулиста. Больным назначали трифазин (20-30 мг/сут), галоперидол (15-20 мг/сут)

Обследовано 106 больных в возрасте от 16 до 52 лет, из них 54 с непрерывно-прогредиентной параноидной шизофренией и 52 – с приступообразно-прогредиентной шизофренией

**Таблица 1**

*Распределение больных шизофренией по возрасту и длительности заболевания*

Форма шизофрении	Возраст больных, лет				Длительность заболевания, лет				
	< 20	21-40	> 41	Всего	< 1	1-3	4-10	> 10	Всего
Непрерывно-прогредиентная	3	37	14	54	10	27	15	2	54
Приступообразно-прогредиентная	4	32	16	52	12	26	13	1	52
Итого	7	69	30	106	22	53	28	3	106

Распределение больных шизофренией по возрасту и длительности заболевания представлено в таблице 1. В таблице 2 дано распределение больных в зависимости от возраста, в котором дебютировал процесс

В исследовании непрерывный тип шизофрении представлен параноидной формой

Из 54 обследованных больных параноидной шизофренией манифестное течение заболевания наблюдалось у 42, причем у 38 из них манифестный психоз развивался за инициальным этапом различной длительности, у 12 – остро, без предшествующих инициальных расстройств. У 45 из 54 больных начало собственно психотической стадии определялось бредовым или галлюцинаторно-бредовым состоянием. У 9 болезнь манифестировала парафреническим синдромом.

**Таблица 2**

*Распределение больных шизофренией в зависимости от возраста манифестации болезни*

Возраст манифестации, (годы)	Число обследованных человек	%
0-19	12	11,3
189-29	28	26,4
29-39	46	43,4
39-49	16	15,1
50 и >	4	3,8
Всего	106	100

На момент клинко-биохимического обследования распределение больных непрерывной параноидной шизофренией было следующим. У 27 больных в клинической картине преобладали параноидные расстройства, у 12 больных ведущее место занимали явления галлюциноза, в 9 случаях наблюдался парафренический синдром. У 3 больных клиническая картина определялась параноидным бредом, у 3 – состоянием, близким к депрессивно-параноидному, с элементами депрессивного бреда и тревожной ажитацией.

Мы не ставили перед собой задачу обследовать больных приступообразно-прогредиентной шизофренией в целом, а остановились лишь на одном из ее вариантов – среднем по прогредиентности, близким по своим проявлениям к непрерывно-прогредиентной шизофрении.

С приступообразно-прогредиентным типом течения шизофрении обследовано 52 больных. В большинстве случаев (в 34 из 52) заболевание начиналось исподволь и на первых этапах развивалось медленно. Первые острые психотические приступы возникали при наличии явных признаков вялотекущего шизофренического процесса. В таких случаях на фоне расстройств, свидетельствующих о наличии у больных вялотекущего процесса, появлялись бредовые идеи недоброжелательного отношения, иногда сензитивного характера, идеи ревности, ипохондрические расстройства, идеи научных открытий, реформаторства, борьбы против несправедливости с тенденцией к кверулянству. Описанные расстройства наблюдались у больных до развития первого острого приступа в течение нескольких лет, то усугубляясь, то ослабевая. О прогредиентности процесса у больных свидетельствовало то, что с годами, очень медленно происходило расширение тематики бреда, усиление бредовой активности, появлялись неглубокие, но отчетливые изменения личности и присоединялись аффективные нарушения. В 15 случаях медленного развития заболевания к вышеописанному бредовым идеям отношения, ревности, ипохондрическим расстройствам присоединялись идеи преследования, отравления, колдовства, к идеям реформаторства и изобретательства – бредовые идеи отношения и преследования, т.е. бред становился политематическим.

Среди проявлений синдрома Кандинского-Клерамбо преобладали идеаторный и синестопатический автоматизмы (9 и 5 случаев соответственно). Следует отметить, что общей особенностью всех перечисленных видов приступов было то, что в картине психоза значительное место принадлежало аффективным расстройствам, т.е. приступы имели характер аффективно-бредовых.

В 5 случаях первые приступы психоза развивались при наличии уже отчетливо выступающих негативных расстройств, что совпадало у большинства больных с усложнением их позитивных нарушений. В таких случаях структура приступов была более сложной, в них



преобладали галлюцинаторно-бредовые нарушения с явлениями синдрома Кандинского-Клерамбо и парафреничными расстройствами

У 18 больных этап вялого течения болезни, как правило, предшествующий первому приступу, отсутствовал. Возникающий у них острый психотический приступ представлял собой и манифест заболевания

В 5 случаях психоз дебютировал аффективно-паранояльным состоянием с отчетливым преобладанием бредового компонента, с тенденцией бреда к систематизации. По содержанию это были, главным образом, идеи ревности, отравления, преследования или ипохондрические

В 9 случаях болезнь манифестировала состояниями, близкими к депрессивно-параноидным с иллюзорными расстройствами и отдельными вербальными галлюцинациями

У остальных 4 больных приступы характеризовались подостро развивающимися бредовыми состояниями с явлениями психического автоматизма и псевдогаллюцинациями без каких-либо предшествующих видимых внешних причин

Несколько иное распределение в зависимости от психопатологического синдрома в момент клинико-биохимического обследования наблюдалось у больных приступообразно-прогредиентной шизофренией

Клиническая картина в большинстве случаев (18) определялась бредовыми расстройствами. У таких больных на фоне интерпретативного бреда психических автоматизмов, что сопровождалось, как правило, изменением фабулы бреда (появлением бреда физического воздействия), присутствовали и аффективные расстройства в виде приподнятого настроения с многоречивостью или угрюмой подавленностью

У 14 больных преобладали галлюцинаторно-бредовые расстройства наряду с тревогой, настороженностью, отдельными бредовыми идеями, на фоне подавленного настроения появлялись галлюцинаторные переживания, которые в дальнейшем приобретали характер стойкого псевдогаллюциноза

У 10 больных клиническая картина на момент обследования определялась депрессивно-параноидными расстройствами с элементами депрессивного бреда, бреда инсценировки и тревожной ажитацией

У незначительной части больных (у 5) клиническая картина ограничивалась паранояльным синдромом с развитием интерпретативного бреда конкретного содержания (преследования, ипохондрического, ревности) на фоне настороженности, беспокойства с постепенным расширением круга подозреваемых лиц

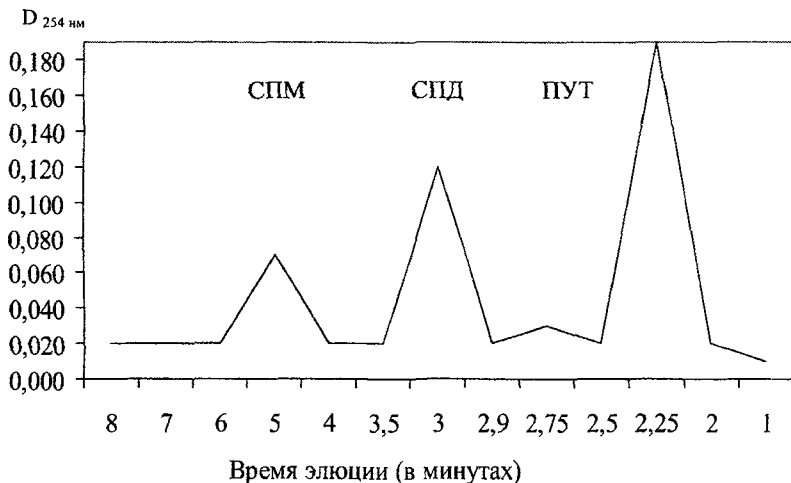
И, наконец, у 5 больных на период обследования наблюдались парафреничные расстройства. Высказывания таких больных отличались фантастичностью, непостижимостью бредовых конструкций, часто грандиозных, космических по масштабу, выражаемых самыми экстравагантными способами. Помимо фантастического, обычно экспансивного характера бреда, наблюдались также явления психического автоматизма с бредом преследования и воздействия

Уровни полиаминов у больных шизофренией определяли в сыворотке крови, в среднемолекулярной фракции плазмы крови, в моче и в аутопсийных образцах некоторых структур лимбической системы и ретикулярной формации мозга

Для определения содержания полиаминов в сыворотке крови использовали модифицированный нами метод Selig и Knudgen (1979). В основу метода положено разделение флуоресцирующих производных полиаминов при помощи тонкослойной хроматографии. В качестве флуоресцирующего реагента использовали 5-диметил-амино-1-нафталинсульфонилхлорид (дансилхлорид) фирмы Serva. В качестве свидетелей использовали препараты гидроклоридов полиаминов (спермин 4 HCl, спермидин 3 HCl, путресцин 2 HCl) фирмы «Calbiochem». Интенсивность флуоресценции измеряли на спектрофлуориметре CS-920 фирмы «Shimadzu» при длине волны возбуждения 350 нм, испускания 515 нм.

Часть образцов после тонкослойной хроматографии подвергли разделению при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии высокого давления. Для этой цели использовали хроматограф фирмы «Лаборатории апристры, СССР». После тонкослойной хроматографии, обнаруженные в УФ-свете пятна дансилполиаминов тщательно счищали

скальпелем в пробирку, элюировали в 50 мкл метанола или ацетонитрила и 20 мкл наносили на колонку (С-18, 4,6 x 300 мм) Элюирование полиаминов проводили при комнатной температуре в системе метанол – вода (75/25) или ацетонитрил – вода (80/20) Скорость элюции 1-2 мин/Поглощение измеряли на УФ-детекторе при длине волны 254 нм Типичные хроматограммы приведены на рис 1



**Рис. 1** Разделение полиаминов при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии высокого давления (хроматограмма стандартов полиаминов пут – путресцин, спм – спермин, спд – спермидин)

Для определения экскреции полиаминов производили сбор суточной мочи Измеряли ее объем Из образца суточной мочи (3-5 мл) производили экстракцию полиаминов по методу Lapinjo et al (1981) в модификации Залеток С П и Свиная В И (1986)

Определение концентрации полиаминов в моче проводили следующим образом 3 мл мочи гидролизуют в запаянных ампулах с 6 н соляной кислотой в течение 12-16 часов в термостате при температуре 120°C После гидролиза проводили экстракцию полиаминов в н-бутиловом спирте при интенсивном встряхивании, отбирали бутанольную фракцию и выпаривали ее на водяной бане при 70°C После выпаривания сухой остаток растворяли в 0,3 мл 0,01 н HCl и 30 мкл наносили на полоски хроматографической бумаги FN-2 (4 x 40 см) «Niederschlag», ГДР Фракционирование полиаминов проводили в аппарате «УЭА» в лимонно-кислом буфере (рН 3,6) при напряжении 480 В, силе тока 50 мА на протяжении 40 минут По окончании электрофореза полоски бумаги высушивали, окрашивали нингидриновым красителем и помещали в термостат при температуре 70°C на 20 минут Окрашенные пятна, соответствующие отдельным фракциям полиаминов, вырезали, элюировали раствором, содержащим 500 мг ацетата кадмия, 25 мл дистиллированной воды, 100 мл этилового спирта, 125 ледяной уксусной кислоты и измеряли поглощение на СФ-16 при длине волны 505 нм (Рис 1) Стандартами служили препараты гидрохлоридов полиаминов фирмы «Calbiochem» Количество полиаминов в суточной моче рассчитывалось по формуле

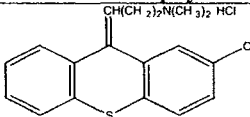
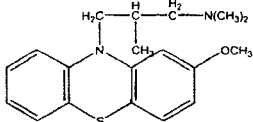
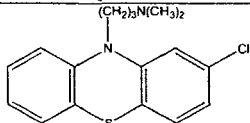
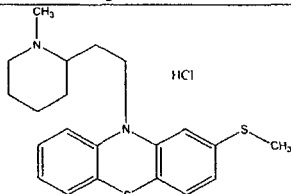
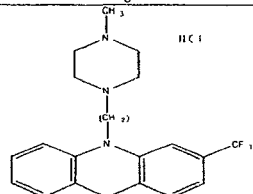
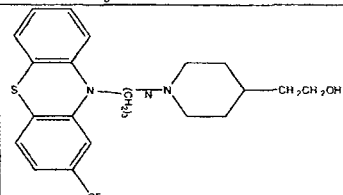
$$A = \frac{a_{\text{мкг}} \cdot 10 \cdot Q_{\text{мл}}}{3 \text{ мл}}$$

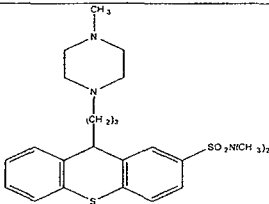
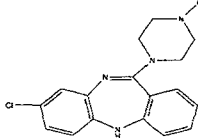
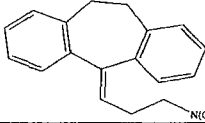
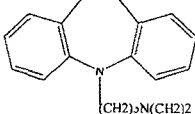
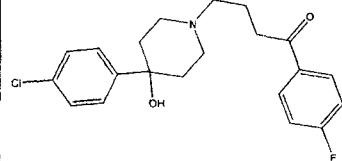
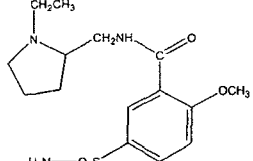
где, А – количество полиаминов в суточной моче,  
а – определенное по калибровочной прямой количество полиаминов в 30  
мкл жидкости, использованной для электрофореза,  
Q – суточный объем мочи в мл,  
3 мл – количество мочи, которое брали для анализа

В ходе эксперимента определяли характер и эффективность прямого действия психотропных препаратов на основные показатели обмена полиаминов в бесклеточных тест-системах из тканей с повышенной пролиферативной способностью

Таблица 3

Структурные формулы лекарственных веществ

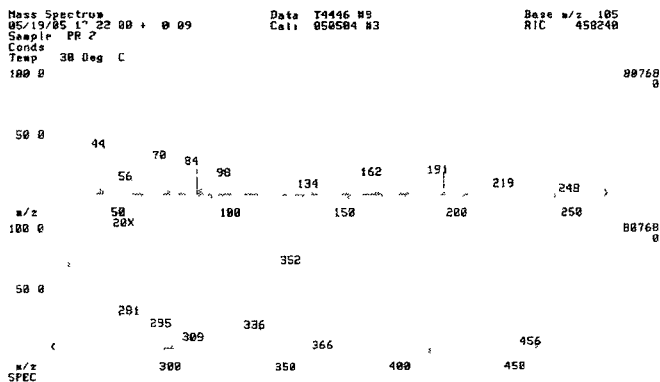
№	Название	Формула
I	Хлорпротиксен гидрохлорид	
II	Тизерцин (лево- мепромазин)	
III	Аминазин	
IV	Ридазин	
V	Трифтазин	
VI	Флуфеназин	

VII	Мажептил	
VIII	Азалептин	
IX	Амитриптилин	
X	Метипрамин	 *HCl
XI	Галоперидол	
XII	Эглонил	

Коммерческие препараты были в следующих лекарственных формах: таблетки (вещества I, II, IV, VII, VIII, IX, X, XII) и инъекционные растворы в ампулах (вещества III, V, VI, XI). Все исследуемые вещества растворяли в соответствии с их физико-химическими свойствами до конечной концентрации в пробах, равной 0,1 мМ. Приготовленные растворы хранили в плотно закрытых емкостях темного стекла в холодильнике.

Частичную гепатэктомию проводили по методике Higgins, Anderson (1931) под эфирной анестезией. Для получения регенерирующей ткани печени животных забивали декапитацией через 12-15 часов после операции. Извлекали малые дольки печени и перфузировали на льду физиологическим раствором с температурой 2-4°C, взвешивали и гомогенизировали. Бесклеточные тест-системы представляли собой цитозольную фракцию (20 000 g x 20 мин при 4°C). 33 % гомогената ткани печени с добавлением необходимых компонентов. Полученный супернатант 33% гомогената использовали для экспериментов по определению активности аминоксидаз (по методике в модификации С. П. Сяткина, 1981) и орнитиндекарбоксилазы.

(ОДК), уровня полиаминов методом ВЭЖХ (в модификации С П Сяткина и К А Голомазовой, 2006) Пробы предварительно бензоилировали бензилхлоридом в течение 2 часов Контроль качества полученных веществ (по показателям «состав» и «количественный выход») проводили с помощью метода хромато-масс-спектрометрии Молекулярные массы бензоильных производных путресцина, спермидина и спермина составляли, соответственно, 282 г/моль, 353 г/моль и 456 г/моль Аналогичные пики можно видеть и на хромато-масс-спектре (рис 2)



**Рис 2.** Хромато-масс-спектр стандартных бензоильных производных полиаминов

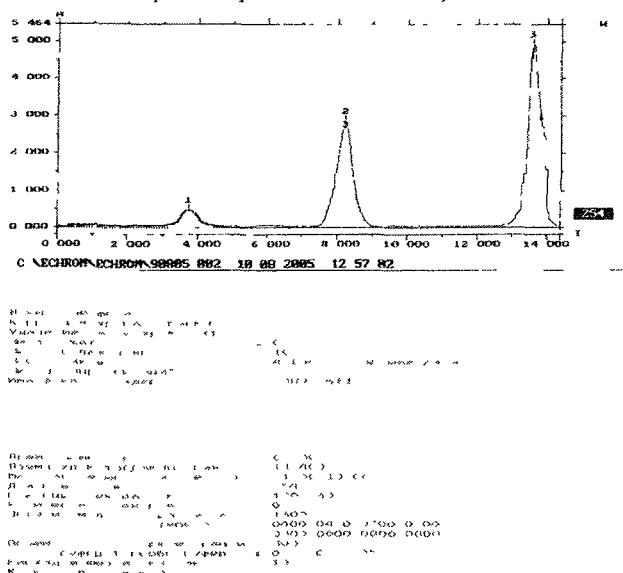


Рис. 3. Хроматограмма стандартных производных путресцина спермидина и спермина (метод ВЭЖХ)

Затем проводили количественное определение содержания бензоильных производных путресцина и полиаминов путем хроматографического разделения и измерения оптической плотности растворов индивидуальных фракций на хроматографе «Миличром 5-3» при длине волны 254 нм на колонке с обращенной фазой  $C_{18}$ . Определение проводили в режиме градиентного элюирования. В качестве элюента использовали систему ацетонитрил-вода. Концентрации ацетонитрила были подобраны нами самостоятельно и составляли 0% (0 – 1 минута), 0-10% (2-3 минута), 10-50% (4-10 минута), 50-75% (11 – 13 минута) и 75-100% (14 – 20 минута). На рисунке 3 представлена хроматограмма ВЭЖХ стандартных бензоильных производных полиаминов. Примененная модификация метода ВЭЖХ позволила получить эффективное разделение смеси путресцина и полиаминов на индивидуальные фракции: 1-путресцин, 2-спермидин, 3-спермин (рис. 3). Расчет количеств бензоильных производных полиаминов проводился автоматически по компьютерной программе прибора «Миличром 5-3» с учетом предварительного анализа площадей пиков бензоильных производных путресцина, спермидина и спермина в растворах стандартов.

Штамм гепатомы Г-27 был получен из Онкологического научного центра РАМН им. Н. Н. Блохина. Штамм гепатомы пассировался на крысах, как было описано ранее И. Н. Швембергер (1970). В экспериментах использовали белых беспородных крыс – самцов массой 100 – 130 г, содержащихся на стандартном рационе вивария РУДН со свободным доступом к воде. Первично гепатома Г-27 (из ампулы) перевивалась белым беспородным крысам. Ткань гепатомы, полученная в этом пассаже, не может быть использована для определения активности ОДК и уровня полиаминов и перевивается в следующий раз через 2 недели. Для перевивки берется ткань с периферических участков опухоли, очищается от соединительной ткани, измельчается с физиологическим раствором и перевивается следующему животному (1 мл клеточной массы на 1 животное). Ткань второго и последующих пассажей использовали для экспериментов по определению активности ОДК и уровней полиаминов.

Количество белка в пробах исследуемых тканей определяли по Lowry (1951) в модификации С. П. Сяткина (1981).

Статистический анализ полученных результатов проводился параметрическими и непараметрическими методами. Обработка, анализ, подсчет процентных характеристик и коэффициентов корреляции осуществлялись с помощью программы SPSS 10.0.5 for Windows 95. Для определения ранговых корреляций непараметрических данных использовался коэффициент Spearman. Для проверки полученных корреляционных связей применялся коэффициент Kendall's и Pearson, используемый для непараметрических данных. Достоверность результатов устанавливалась при помощи знаково-рангового теста Т (критерий Вилкоксона), а также путем вычисления показателя  $\chi^2$  (хи-квадрат) и определение ошибки репрезентативности (mp). Достоверность различия средних значений по экспериментальным группам полученных результатов проводили с помощью t-критерия Стьюдента (Афифи, Эйзен, 1982). Различия считались достоверными при  $p < 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 1. Полиамины в сыворотке крови и в моче у больных шизофренией

#### *Содержание полиаминов в сыворотке крови у больных шизофренией в зависимости от типа течения заболевания*

У больных шизофренией суммарное количество полиаминов в сыворотке крови повышено и составляет  $12,28 \pm 0,30$  нмоль/мл. В контрольной группе –  $2,72 \pm 0,21$  нмоль/мл ( $P < 0.001$ ). У больных шизофренией содержание спермидина было наиболее высоким по сравнению с другими фракциями полиаминов и составляло  $7,73 \pm 0,10$  нмоль/мл (62,8 %), спермина –  $1,46 \pm 0,12$  нмоль/мл (11,9 %), путресцина –  $3,09 \pm 0,13$  нмоль/мл (25,2 %) (таблица 4, рисунок 4).

Таблица 4

Содержание полиаминов в сыворотке крови больных шизофренией и практически здоровых лиц, нмоль/мл, ( $M \pm m$ )

Группа обследованных	Кол-во обследованных	Спермин	Спермидин	Путресцин	ΣПА
Общая группа больных шизофренией	106	1,46±0,12 <sup>а</sup>	7,73±0,19 <sup>а</sup>	3,09±0,13 <sup>а</sup>	12,28±0,30 <sup>а</sup>
Непрерывно-прогредиентный тип течения шизофрении	54	1,21±0,16 <sup>а</sup>	6,74±0,25 <sup>а</sup>	2,85±0,19 <sup>а</sup>	10,81±0,42 <sup>а</sup>
Приступообразно-про-гредиентный тип течения шизофрении	52	1,72±0,19 <sup>а,б</sup>	8,75±0,29 <sup>а,б</sup>	3,35±0,16 <sup>а,б</sup>	13,82±0,43 <sup>а,б</sup>
Практически здоровые	25	0,10±0,03	2,50±0,30	0,12±0,04	2,72±0,21

Примечание: а – различия достоверны по сравнению со здоровыми лицами; б – различия достоверны по сравнению с показателями у больных с непрерывно-прогредиентным типом течения заболевания.

ПА (нмоль/мл)

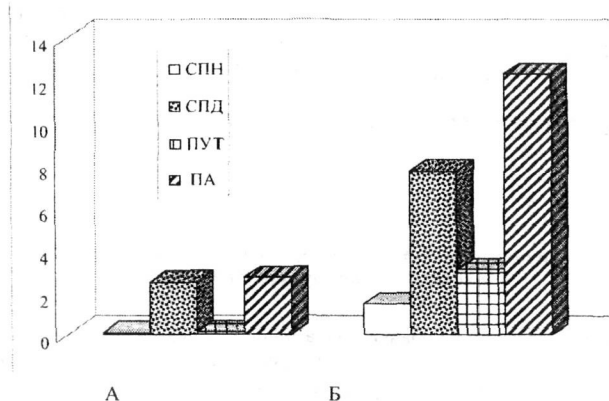


Рис. 4. Содержание полиаминов в сыворотке крови у больных шизофренией и практически здоровых лиц ( $M \pm m$ ) нмоль/мл; (А – практически здоровые люди; Б – больные шизофренией, Спм-спермин, Спд-спермидин; ПУТ-путресцин, ПА – суммарное содержание полиаминов)

В сыворотке крови у здоровых людей спермидин также определялся в наиболее высоких концентрациях –  $2,50 \pm 0,30$  нмоль/мл (91,9 %). В более низких были спермин –  $0,10 \pm 0,03$  нмоль/мл (3,9 %) и путресцин –  $0,12 \pm 0,04$  нмоль/мл (4,4 %) (таблица 4, рисунок 4).

Для больных с непрерывно-прогредиентным типом течения заболевания высокая степень корреляции установлена между концентрацией полиаминов в сыворотке крови и такими клиническими проявлениями, как тревога ( $r = 0,830$ ;  $P < 0,001$ ), дезорганизация мышления ( $r = 0,639$ ;  $P < 0,001$ ), депрессивное настроение ( $r = 0,456$ ;  $P < 0,001$ ), враждебность ( $r = 0,487$ ;  $P < 0,001$ ), необычные мысли ( $r = 0,774$ ;  $P < 0,001$ ), а также суммарным количеством баллов по шкале BPRS ( $r = 0,857$ ;  $P < 0,001$ ).

Таблица 5

*Коэффициенты корреляции между количественными показателями шкалы BPRS и содержанием полиаминов (спермина, спермидина, путресцина и суммарным количеством полиаминов) в сыворотке крови больных шизофренией до начала лечения*

Показатели шкалы	Коэффициенты корреляции	
	Приступообразно-прогредиентная форма	Непрерывно-прогредиентная форма
Соматическая озабоченность	0,476 ***	0,475 ***
Тревога	0,356 **	0,830 ***
Эмоциональная отгороженность	0,339 *	0,526 ***
Дезорганизация мышления	0,623 ***	0,649 ***
Чувство вины	0,141	0,433 **
Напряжение	0,462 ***	0,442 **
Манерность	0,359 **	0,487 ***
Самовозвеличение	0,244	0,217
Депрессивное настроение	0,258	0,465 ***
Враждебность	0,531 ***	0,487 ***
Бредовые идеи, подозрительность	0,691 ***	0,322 *
Галлюцинаторное поведение	0,197	0,477 *
Двигательная заторможенность	0,244 ***	0,322 *
Неконтактность	0,440 **	0,308 *
Необычные мысли	0,374 *	0,774 ***
Пritупление аффекта	0,306 *	0,176
Сумма баллов	0,621 ***	0,857 ***

*Примечание* \* -  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$ , \*\*\* -  $P < 0,001$

#### **Уровни полиаминов в сыворотке крови у больных шизофренией в зависимости от ведущего синдрома**

Исследование и сравнение уровней полиаминов в сыворотке крови больных проводилось в зависимости от типа течения шизофрении. Так, в группе с *приступообразно-прогредиентным* типом течения заболевания 52 больных были разделены на 4 подгруппы в зависимости от ведущего синдрома (табл. 6): паранояльный (5), галлюцинаторный (14), параноидный (23) и парафренный (5).

Самые низкие уровни полиаминов в сыворотке крови наблюдались у больных с ведущим *паранояльным* синдромом. Так содержание спермина у этих больных на 38 % ( $P < 0,05$ ), спермидина – на 25,3 % ( $P < 0,001$ ), путресцина – на 24,8 % ( $P < 0,05$ ) и суммарное содержание полиаминов на 26,8 % ( $P < 0,001$ ) меньше по сравнению со средними значениями этих показателей в общей группе больных шизофренией с *приступообразно-прогредиентным* типом течения заболевания.

У пациентов с *галлюцинаторным* синдромом концентрация спермина выше, чем у больных других подгрупп. Уровни спермидина и путресцина, а также суммарное содержание полиаминов при *галлюцинаторном* синдроме достоверно выше, чем при *паранояльном*, но не отличаются от уровней у других подгрупп больных.



Таблица 6

Содержание полиаминов в сыворотке крови больных шизофренией с приступообразно-прогредиентным типом течения заболевания в зависимости от ведущего синдрома нмоль/мл, ( $M \pm m$ )

Ведущий синдром	Число больных	Спермин	Спермидин	Путресцин	ΣПА
Паранояльный	5	1,07±0,55	6,54±0,57	2,52±0,35	10,12±0,82
Галлюцинаторный	14	2,16±0,35	8,77±0,33	3,43±0,10	14,38±0,47
Параноидный	28	1,37±0,36	9,09±0,94	3,36±0,53	13,82±1,30
Парафренный	5	3,50±0,73	8,97±1,38	3,94±0,50	16,42±1,62
Общая группа	52	1,72±0,19	8,75±0,29	3,35±0,16	13,82±0,42

В подгруппе больных с параноидным синдромом уровни спермидина и общее содержание полиаминов были достоверно увеличены ( $P < 0,05$ ) по сравнению с больными, в клинической картине которых доминирующим был паранояльный синдром

Наиболее высокие уровни суммарного количества полиаминов, а также спермина и путресцина отмечены у больных с парафренным синдромом. При этом количество спермина у них достоверно выше, чем в общей группе, а также у больных с галлюцинаторным и параноидным синдромами

Больные с непрерывно-прогредиентным типом течения заболевания в зависимости от ведущего синдрома были разделены на три подгруппы (табл. 7) паранояльные расстройства (3), галлюцинаторно-параноидные (42) и парафренные (9). Содержания полиаминов в сыворотке крови у больных с непрерывно-прогредиентным типом течения шизофрении увеличивается по мере прогрессирования болезни, однако эти различия недостоверны

Таблица 7

Содержание полиаминов в сыворотке крови больных шизофренией (непрерывно-прогредиентный тип течения заболевания) в зависимости от ведущего синдрома, нмоль/мл, ( $M \pm m$ )

Синдром	Число больных	Спермин	Спермидин	Путресцин	ΣПА
Паранояльный	3	1,27±0,39	6,11±0,38	2,50±0,19	9,88±1,06
Галлюцинаторно-параноидный	42	1,20±0,27	6,66±0,49	2,77±0,45	10,63±0,76
Парафренный	9	1,56±0,43	7,24±0,88	3,01±0,43	11,81±1,32
Общая группа больных	54	1,21±0,16	6,74±0,24	2,85±0,20	10,81±0,42

Таким образом, результаты исследования уровней полиаминов в сыворотке крови больных шизофренией в зависимости от ведущего синдрома свидетельствуют, что при приступообразно-прогредиентном типе течения шизофрении имеется достоверное различие в концентрации как отдельных фракций, так и суммарного количества полиаминов при различных синдромах, тогда как при непрерывно-прогредиентном типе обнаружена лишь тенденция к увеличению содержания полиаминов по мере развертывания стереотипа заболевания (паранояльный, параноидный, парафренный)

При рассмотрении данных о содержании полиаминов в сыворотке крови в подгруппах больных с ведущим параноидным синдромом при приступообразно-прогредиентном и непрерывно-прогредиентном типах течения установлена достоверная разница ( $P < 0,05$ ) в содержании спермидина и суммарного количества полиаминов (табл. 8, 9). Достоверное различие ( $P < 0,05$ ) в концентрации спермина и общего содержания полиаминов наблюдается также в подгруппах больных с рассмотренными формами течения заболевания с ведущим парафренным синдромом

**Концентрации полиаминов в сыворотке крови у больных шизофренией  
в зависимости от длительности заболевания**

Больные с *приступообразно-прогредиентной* формой течения шизофрении были разделены на 3 подгруппы в зависимости от длительности заболевания 1- до 1 года (24), 2- до 5 лет (17), 3- до 10 лет и более (11)

У больных первой подгруппы концентрация спермина в 1,75 раза ( $P<0,05$ ), спермидина – в 1,19 раза ( $P<0,05$ ), путресцина и суммарное количество полиаминов в 1,3 раза ( $P<0,05$ ,  $P<0,001$ ) выше, чем у больных с длительностью заболевания до 10 лет и более (табл. 8)

**Таблица 8**

*Содержание полиаминов в сыворотке крови больных с приступообразно-прогредиентным типом течения шизофренией с учетом длительности заболевания, нмоль/мл, ( $M\pm m$ )*

Длительность заболевания	Число больных	Спермин	Спермидин	Путресцин	ΣПА
До 1 года	24	1,94±0,23	9,02±0,58	3,75±0,29	14,90±0,65
До 5 лет	17	1,69±0,30	8,14±0,41	2,90±0,29	12,91±0,44
До 10 лет и более	11	1,11±0,27	7,58±0,29	2,87±0,36	11,57±0,68
Всего	52	1,72±0,19	8,75±0,29	3,35±0,16	13,82±0,42

Примечание  $P<0,05$  – между 1-й и 3-й подгруппами,  $P<0,01$  – между 3-й подгруппой и общей группой,  $P<0,02$  – между 1-й и 2-й подгруппами

Больные с длительностью заболевания до 5 лет по степени выраженности биохимических показателей занимают промежуточное положение, у них установлена лишь тенденция к уменьшению концентрации отдельных фракций полиаминов. Вместе с тем суммарное содержание полиаминов достоверно ниже, чем у больных 1-й подгруппы. У больных 3-й подгруппы отмечены более низкие уровни полиаминов. Существует достоверная разница с соответствующими показателями в общей группе больных (*приступообразно-прогредиентная* форма течения).

Обнаруженное различие концентрации полиаминов в сыворотке крови больных в зависимости от длительности заболевания, по-видимому, закономерно и подтверждает данные о сглаживании выраженности биохимических нарушений по мере разветвления стереотипа заболевания.

**Таблица 9**

*Содержание полиаминов в сыворотке крови больных шизофренией  
(непрерывно-прогредиентный тип течения заболевания) с учетом длительности  
заболевания, нмоль/мл, ( $M\pm m$ )*

Длительность заболевания	Число больных	Спермин	Спермидин	Путресцин	ΣПА
До 1 года	16	1,62±0,28	7,18±0,51	3,22±0,49	12,02±0,74*
До 5 лет	29	1,07±0,15	6,61±0,46	2,58±0,32	10,26±0,40
До 10 лет и >	9	0,82±0,29	6,31±0,22	2,57±0,33	9,70±0,61
Всего	54	1,21±0,16	6,74±0,25	2,85±0,20	10,80±0,42

Примечание \*  $P<0,05$  – между 1-й и 3-й подгруппами

Достоверная разница установлена для суммарного количества полиаминов между 1-й и 3-й подгруппами больных (табл 9) Следует отметить, что у больных с *непрерывно-прогредиентной* формой течения шизофрении с различными ведущими синдромами в зависимости от длительности заболевания наблюдаются аналогичные изменения соответствующих показателей – более высокие уровни полиаминов в сыворотке крови на начальных этапах и тенденция к уменьшению на последующих этапах развития болезни (табл 10)

**Таблица 10**

*Содержание полиаминов в сыворотке крови больных шизофренией (непрерывно-прогредиентный тип течения заболевания) с различными синдромами в зависимости от длительности заболевания, нмоль/мл, ( $M \pm m$ )*

Синдром	Давность заболевания, годы	Число больных	Спермин	Спермидин	Путресцин	ΣПА
Галлюцинозторно-параноидный	1	8	1,65±0,48	6,71±0,52	3,27±0,71	11,63±1,04
	5	4	1,20±0,82	5,84±0,94	2,09±0,27	9,19±1,50*
Параноидный	1	6	1,60±0,64	7,91±1,16	3,68±0,66	13,19±1,53
	5	11	1,21±0,23	6,19±0,45	3,10±0,66	10,50±1,02*
Парафренный	5	3	1,40±1,03	8,70±3,15	3,53±1,37	13,63±3,90
	10	6	1,65±0,77	6,50±0,21	2,75±0,34	10,90±0,92*

Примечание \*  $P < 0,05$

Таким образом, наиболее высокие уровни спермина, спермидина и путресцина характерны для больных на начальных этапах заболевания. В значительно большей степени данные изменения выражены при *приступообразно-прогредиентной* форме течения болезни

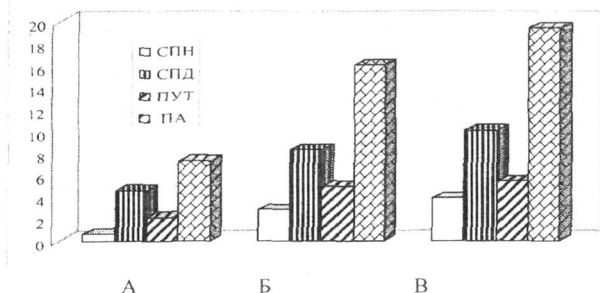
### **Экскреция полиаминов с мочой у больных шизофренией**

Исследования экскреции полиаминов проведено у 24 больных (12 – с приступообразно-прогредиентной и 12 – с непрерывно-прогредиентной формой течения шизофрении) и у 25 практически здоровых лиц соответствующего пола и возраста

Изменения содержания полиаминов в моче в зависимости от формы течения заболевания были аналогичными изменениям содержания полиаминов в сыворотке крови. Так, установлено многократное увеличение экскреции полиаминов с мочой как у больных с приступообразно-прогредиентной, так и у лиц с непрерывно-прогредиентной формой течения заболевания

При приступообразно-прогредиентной форме течения содержание спермина, спермидина и путресцина в моче по сравнению с контрольной группой увеличено в 6,61, в 2,19 и в 2,57 раза, соответственно (рис 5, табл 11)

ПА (нмоль/мл)



**Рис. 5.** Экскреция полиаминов с мочой у больных шизофренией и практически здоровых людей (А – практически здоровые люди, Б – больные шизофренией с непрерывно-прогредиентным типом течения заболевания, В – больные шизофренией с приступообразно-прогредиентным типом течения заболевания, СПН – спермин, СПД – спермидин, ПУТ – путресцин, ПА – суммарное содержание полиаминов)

**Таблица 11**

Экскреция полиаминов с мочой у больных шизофренией и практически здоровых людей, мг/24 ч ( $M \pm m$ )

Полиамины	Группа обследованных		Практически здоровые люди
	Тип течения шизофрений		
	Приступообразно- прогредиентный	Непрерывно- прогредиентный	
Спермин	3,90±0,54 <sup>а,б</sup>	2,82±0,50 <sup>а</sup>	0,59±0,19
Спермидин	10,10±0,50 <sup>а,б</sup>	8,30±0,60 <sup>а</sup>	4,50±0,16
Путресцин	5,40±0,16 <sup>а,б</sup>	4,92±0,12 <sup>а</sup>	2,10±0,25
ΣПА	19,40±0,82 <sup>а,б</sup>	16,04±0,63 <sup>а</sup>	7,29±0,32

Примечание: а ( $P < 0,001$ ) – по сравнению с группой практически здоровых лиц, б ( $P < 0,05$ ) – по сравнению с больными с непрерывно-прогредиентным типом течения заболевания

Непрерывно-прогредиентная форма течения заболевания характеризуется пониженным уровнем отдельных фракций полиаминов в моче у больных по сравнению с приступообразно-прогредиентной формой течения. Однако эти же показатели были выше в 4,78, в 1,8 и в 2,34 раза, чем у практически здоровых людей (рис.5. табл. 11).

Результаты проведенных исследований указывают на значительное увеличение полиаминов в биологических жидкостях у больных шизофренией, а также на зависимость концентрации полиаминов от ведущего клинического синдрома, формы течения и длительности заболевания. Эти особенности могут быть обусловлены различными патогенетическими механизмами, характерными для каждой формы течения шизофрении и, возможно, отражают степень эндогенной интоксикации. Повышение уровней полиаминов в сыворотке крови и в моче у больных шизофренией может быть обусловлено изменениями активности ферментов их синтеза и деградации, конъюгацией полиаминов со среднемолекулярными пептидами жидкой части крови. Кроме этого, накопление полиаминов может быть связано со свойственными шизофрении нарушениями детоксицирующей функции печени.

## 2 Полиамины в сыворотке крови и моче у больных шизофренией в процессе лечения

### Уровни полиаминов в сыворотке крови у больных шизофренией в процессе лечения

Исследования проведены у 29 больных с приступообразно-прогредиентным (1-я группа) и у 26 – с непрерывно-прогредиентным (2-я группа) типами течения шизофрении. Динамику клинических проявлений в процессе лечения определяли с помощью шкалы BPRS. До начала лечения суммарное количество баллов по шкале для больных 1-й и 2-й групп составляло  $62,98 \pm 0,85$  и  $63,78 \pm 0,85$ , соответственно. При редукции активной психотической симптоматики – через 2-4 недели после лечения галоперидолом ( $15-20$  мг/сутки) или трифтазином ( $20-30$  мг/сут) – общее число баллов для 1-й группы равнялось  $43,21 \pm 1,34$ , для 2-й –  $47,35 \pm 1,23$  ( $P < 0,05$ ). При выписке (через 45-60 дней после начала лечения) эти показатели составляли  $31,00 \pm 1,06$  и  $38,00 \pm 0,93$ , соответственно ( $P < 0,001$ ).

Уровни полиаминов в сыворотке крови у больных с приступообразно-прогредиентным типом течения при дезактуализации активной психотической симптоматики значительно снижались (табл. 12). При этом содержание путресцина уменьшалось в 2 раза, спермидина и спермина на 40-41 % ( $P < 0,001$ ). Снижение уровней отдельных фракций полиаминов приводило к уменьшению их общего количества до  $9,53 \pm 0,45$  нмоль/мл. До начала лечения оно было равно  $13,82 \pm 0,43$  нмоль/мл. Степень снижения суммарного количества полиаминов для данной группы больных составляла 31 % ( $P < 0,001$ ).

Таблица 12

Содержание полиаминов в сыворотке крови больных шизофренией (приступообразно-прогредиентный тип течения) в процессе лечения, нмоль/мл ( $M \pm m$ )

Период наблюдения	Число больных	Спермин	Спермидин	Путресцин	ΣПА
При поступлении	52	$1,72 \pm 0,19$	$8,75 \pm 0,29$	$3,35 \pm 0,16$	$13,82 \pm 0,43$
После дезактуализации активной психотической симптоматики	29	$1,01 \pm 0,19^*$	$6,86 \pm 0,27^*$	$1,66 \pm 0,18^*$	$9,53 \pm 0,45$
При выписке	22	$0,29 \pm 0,14^{**}$	$5,12 \pm 0,17^{**}$	$0,46 \pm 0,15^*$	$5,87 \pm 0,25^{**}$

#### Примечания

\* – различия достоверны по сравнению с периодом «при поступлении»

\*\* – различия достоверны по сравнению с периодом «после дезактуализации активной психотической симптоматики»

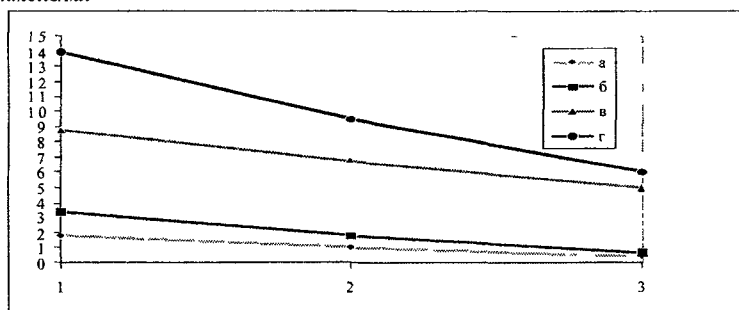
Таблица 13

Содержание полиаминов в сыворотке крови больных шизофренией (непрерывно-прогредиентный тип течения) в процессе лечения, нмоль/мл ( $M \pm m$ )

Период наблюдения	Число больных	Спермин	Спермидин	Путресцин	ΣПА
При поступлении	54	$1,21 \pm 0,16$	$6,74 \pm 0,25$	$2,85 \pm 0,20$	$10,81 \pm 0,42$
После дезактуализации активной психотической симптоматики	26	$0,86 \pm 0,14$	$6,38 \pm 0,26$	$1,91 \pm 0,17^*$	$9,14 \pm 0,44^*$
При выписке	19	$0,32 \pm 0,16^{**}$	$5,74 \pm 0,29^{**}$	$1,42 \pm 0,18^{**}$	$7,48 \pm 0,46^{**}$

Примечания \* – различия достоверны по сравнению с периодом «при поступлении», \*\* – различия достоверны по сравнению с периодом «после дезактуализации активной психотической симптоматики»

нмоль/мл



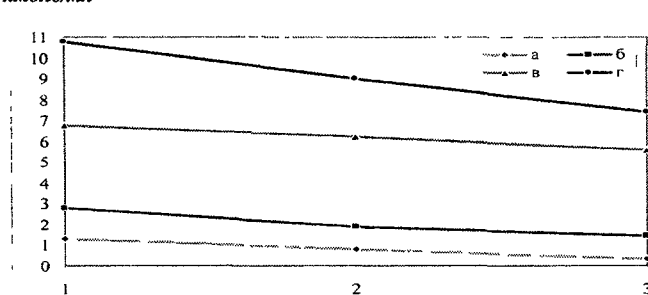
**Рис. 6** Содержание полиаминов в сыворотке крови больных шизофренией (приступообразно-прогредиентный тип течения) в процессе лечения  
1 – при поступлении, 2 – после дезактуализации активной психотической симптоматики, 3 – при выписке, а – спермин, б – спермидин, в – путресцин г – ΣПА

У больных с непрерывно-прогредиентным типом течения заболевания (табл 13) статистически достоверно уменьшалась концентрация только путресцина ( $P < 0,001$ ). Это, вероятно, приводило к уменьшению и общего содержания полиаминов ( $P < 0,01$ ). Наряду с этим наблюдалась лишь тенденция к снижению уровня спермидина ( $P > 0,05$ ) и спермина ( $P > 0,05$ ).

На период выписки из стационара в обеих группах больных обнаружено выраженное уменьшение уровней полиаминов в сыворотке крови (рис 6, 7). Так, у больных с приступообразно-прогредиентным типом течения шизофрении наблюдалось многократное снижение концентрации путресцина (в 7,1 раза) и спермина (в 6 раз), значительно уменьшался и уровень спермидина (в 1,71 раза).

У больных с непрерывно-прогредиентным типом течения заболевания также отмечено снижение содержания полиаминов, но не столь значительное, как при приступообразно-прогредиентном типе течения: путресцина – в 2 раза, спермидина – в 1,2 раза, спермина – в 3,8 раза.

нмоль/мл



**Рис. 7** Содержание полиаминов в сыворотке крови больных шизофренией (непрерывно-прогредиентный тип течения) в процессе лечения  
1 – при поступлении, 2 – после дезактуализации активной психотической симптоматики, 3 – при выписке, а – спермин, б – спермидин, в – путресцин, г – ΣПА

Необходимо отметить, что на момент выписки из стационара у большинства больных обеих групп уровень спермидина, а у больных с непрерывно-прогредиентным типом течения и уровень путресцина оставались повышенными по сравнению с этими же показателями у практически здоровых лиц и лишь в единичных случаях наблюдалась полная нормализация содержания этих полиаминов

#### ***Экскреция полиаминов с мочой у больных шизофренией до и после лечения***

Экскрецию полиаминов исследовали у 12 больных с приступообразно-прогредиентным и у 12 больных с непрерывно-прогредиентным типами течения шизофрении до и после лечения (табл. 14)

Изменения уровней полиаминов в моче аналогичны их изменениям в сыворотке крови. Из таблицы 14 видно, что при приступообразно-прогредиентном типе течения шизофрении наблюдалось более резкое уменьшение содержания как в отдельных фракциях (спермина – в 3,25 раза,  $P<0,001$ , спермидина – в 1,6 раза,  $P<0,001$ , путресцина – в 1,7 раза,  $P<0,001$ ), так и суммарного количества полиаминов. При непрерывно-прогредиентном типе течения также отмечалось снижение уровней полиаминов в моче после лечения (путресцина – в 1,24 раза  $P<0,05$ , спермидина – в 1,2 раза,  $P<0,05$ , спермина – в 1,88 раза,  $P<0,01$ ). Суммарное количество полиаминов снизилось в 1,3 раза ( $P<0,01$ ).

В процессе течения у больных шизофренией происходит значительное снижение концентрации полиаминов в сыворотке крови и в моче. Следует отметить, что более четкое снижение содержания полиаминов у больных с приступообразно-прогредиентным типом течения шизофрении коррелировало с более выраженным клиническим улучшением состояния пациентов.

Стойкое снижение концентрации полиаминов является довольно хорошим критерием прогнозирования улучшения клинического состояния. Сохранение высоких уровней или дальнейшее их увеличение свидетельствуют о неблагоприятном течении заболевания и необходимости дополнительных лечебных мероприятий: изменение терапии, подбора адекватных доз препаратов.

***Таблица 14***

*Экскреция полиаминов с мочой у больных шизофренией до и после лечения, мг/24 ч ( $M \pm m$ )*

Период наблюдения	Число больных	Спермин	Спермидин	Путресцин	ΣПА
Больные с приступо-образно-прогредиентным типом течения до лечения	12	3,90±0,54	10,10±0,50	5,40±0,16	19,40±0,81
Больные с приступо-образно-прогредиентным типом течения на момент выписки	12	1,20±0,30*	6,40±0,45*	3,20±0,30*	10,80±0,60*
Больные с непрерывно-прогредиентным типом течения до лечения	12	2,82±0,50	8,30±0,60	4,92±0,12	16,04±0,63
Больные с непрерывно-прогредиентным типом течения на момент выписки	12	1,50±0,38*	6,90±0,20*	3,95±0,40*	12,35±0,80*

Примечание \* – различия достоверны по сравнению с периодом «до лечения»

Определение содержания полиаминов в сыворотке крови и в моче наряду с клиническими методами может быть полезным для оценки эффективности проводимой терапии в качестве параклинического метода обследования

***Содержание полиаминов в средне-молекулярной (СМ) фракции плазмы крови больных шизофренией***

Полиамины оказывают влияние на акцепторную способность белков плазмы крови по отношению к нейропептидам и гормонам. При патологических процессах, сопровождающихся повышением в крови содержания полиаминов, последние могут быть одной из причин нарушения процессов модуляции нейропептидами адренергических систем мозга. Наличие полиаминпептидного компонента в среднемолекулярной (СМ) фракции крови у онкологических больных связывают с выраженным синдромом эндотоксикоза.

Содержание полиаминов в СМ-фракции плазмы крови больных шизофренией определяли у 10 больных с непрерывно-прогредиентным типом течения заболевания. Контролем служила плазма крови 10 практически здоровых лиц соответствующего пола и возраста. Количественное содержание и качественный состав полиаминов в СМ-фракции в этих группах обследованных значительно различаются.

**Таблица 15**

*Уровень полиаминов в СМ-фракции плазмы крови больных шизофренией и практически здоровых людей, нмоль/мл ( $M \pm m$ )*

Период наблюдения	Спермин	Спермидин	Путресцин
Больные шизофренией до лечения	1,16±0,25*	5,03±0,68*	2,59±0,45*
Больные шизофренией при выписке	0,48±0,16*	2,28±0,25*	0,68±0,12*
Практически здоровые люди	0,04±0,002	1,52±0,12	0,30±0,01

Примечание \* $P < 0,001$

У больных шизофренией (табл. 15) суммарное содержание полиаминов во фракции пептидов среднемолекулярной массы в 3-5 раз увеличено по сравнению с контрольной группой. В значительных количествах присутствует спермидин и путресцин. В составе СМ-фракции обнаруживается до 75% полиаминов, выявляемых в сыворотке или плазме крови больных с непрерывно-прогредиентным типом течения шизофрении. После лечения (на момент выписки) отмечено снижение концентрации полиаминов в СМ-фракции крови больных. Однако уровни их остаются более высокими, чем у практически здоровых лиц ( $P < 0,001$ ).

Полученные данные свидетельствуют о том, что в составе СМ-фракции крови больных шизофренией имеется полиаминсодержащий компонент, в составе которого полиамины присутствуют в значительно большем количестве, чем в контрольной группе.

***Концентрация полиаминов в сыворотке крови больных шизофренией в процессе лечения и в состоянии клинической ремиссии***

Долговременное (в течение 1,5 года – 2 лет) исследование уровней полиаминов проведено у 29 больных шизофренией с приступообразно-прогредиентным (15) и непрерывно-прогредиентным (14) типами течения заболевания. Содержание полиаминов в сыворотке крови определяли до начала лечения, в процессе течения, при выписке из стационара, через каждые 3 месяца в состоянии ремиссии при амбулаторных посещениях и при эксацербации процесса (табл. 16, 17). Динамика изменения концентрации полиаминов в процессе лечения ана-



точична у больных из этой и предыдущих групп обследованных больных. В период ремиссии и на момент выписки концентрация полиаминов в сыворотке крови у больных как с приступообразно-прогредиентным, так и с непрерывно-прогредиентным типами течения была в одних и тех же пределах колебаний. При этом у больных с приступообразно-прогредиентным типом течения уровни полиаминов были ниже, чем у больных с непрерывно-прогредиентным типом течения заболевания. При эскалации заболевания больные в очередной раз поступали на лечение в стационар. Содержание отдельных фракций полиаминов при этом значительно превышало их количество, которое было в состоянии ремиссии (табл. 16, 17).

**Таблица 16**

*Динамика изменения уровней полиаминов у больных шизофренией с приступообразно-прогредиентным типом течения заболевания в процессе лечения и в состоянии клинической ремиссии, нмоль/мл ( $M \pm m$ )*

Период наблюдения	Спермин	Спермидин	Путресцин	ΣПА
До лечения	1,80±0,21	10,59±1,33	3,52±0,20	15,19±1,37
Во время лечения	1,20±0,18*	6,19±0,54*	1,80±0,30	9,19±0,64*
При выписке	0,35 ±0,12**	4,61±0,54**	0,52±0,16**	5,48±0,50**
Ремиссия 1-е посещение	0,38±0,14	5,07±0,54	0,48±0,17	5,93±0,58
Ремиссия 2-е посещение	0,32±0,10	5,61±0,75	0,60±0,15	6,51±0,35
Ремиссия 3-е посещение	0,35±0,12	6,07±0,26	0,54±0,12	6,42±0,28
Ремиссия 4-е посещение	0,30±0,08	6,74±0,28	0,65±0,14	7,69±0,32
Рецидив заболевания	1,68±0,25***	9,34±0,97***	3,21±0,18***	14,23±1,05***

Примечания

\* – различия достоверны по сравнению с периодом «до лечения»

\*\* – различия достоверны по сравнению с периодом «во время лечения»

\*\*\* – различия достоверны по сравнению с периодами «ремиссия»

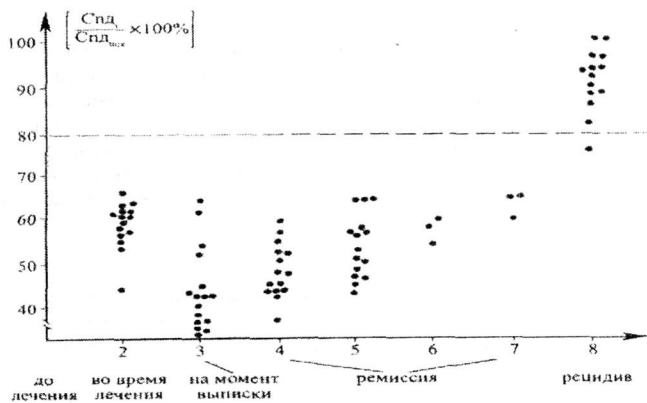
**Таблица 17**

*Динамика изменения уровней полиаминов у больных шизофренией с непрерывно-прогредиентным типом течения заболевания в процессе лечения и в состоянии клинической ремиссии, нмоль/мл ( $M \pm m$ )*

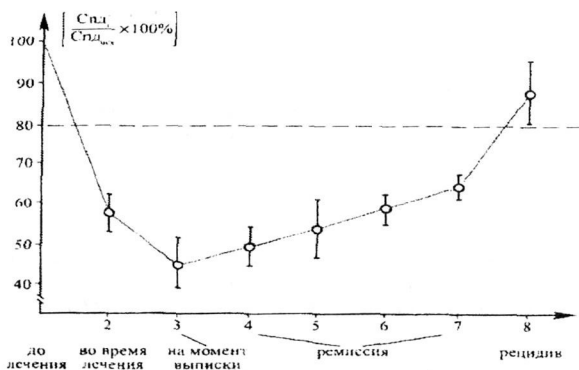
Период наблюдения	Спермин	Спермидин	Путресцин	ΣПА
До лечения	1,02±0,12	7,66±0,67	3,02±0,25	11,70±0,72
Во время течения	0,78±0,10*	6,95±0,56	1,80±0,12*	9,53±0,58*
При выписке	0,45 ±0,18**	5,73±0,55**	1,21±0,14**	7,10±0,59**
Ремиссия 1-е посещение	0,52±0,12*	5,44±0,38**	1,40±0,19***	7,36±0,44***
Ремиссия 2-е посещение	0,48±0,15**	5,45±0,53*	1,30±0,12***	7,20±0,56***
Ремиссия 3-е посещение	0,60±0,12**	5,44±0,41**	1,58±0,20***	7,62±0,47***
Ремиссия 4-е посещение	0,52±0,16**	5,51±0,36*	1,83±0,12**	7,86±0,41***
Рецидив заболевания	1,25±0,18***	7,38±0,52***	2,80±0,32***	11,34±0,63***

Примечание Различия достоверны по сравнению с периодами «до лечения» и «ремиссия»

\* $P < 0,05$ , \*\* $P < 0,01$ , \*\*\* $P < 0,001$



**Рис. 8.** Динамика индивидуальных значений спермидина в сыворотке крови больных шизофренией (с приступообразно-прогредиентным типом течения) при долговременном наблюдении.



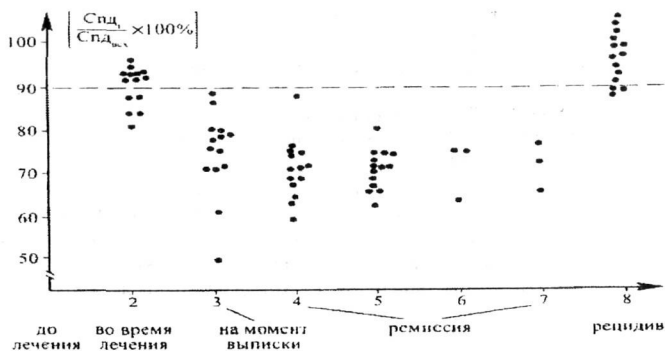
**Рис. 9.** Динамика средних значений спермидина при приступообразно-прогредиентном типе течения шизофрении при долговременном наблюдении.

На рисунке 8 представлены совокупности относительных индивидуальных значений содержания спермидина у больных с приступообразно-прогредиентным типом течения в различные периоды наблюдения.

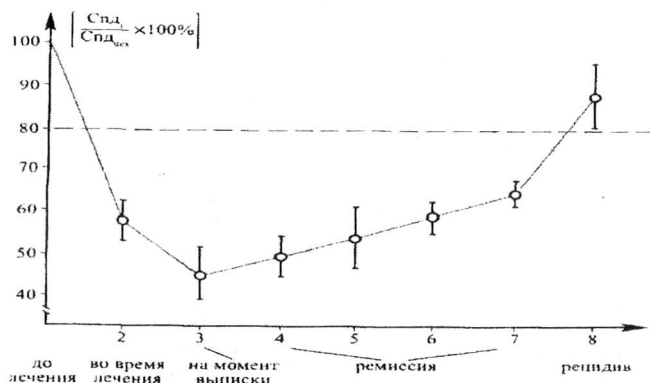
Относительные значения содержания спермидина в период «во время лечения» и «ремиссии» расположены практически в другом участке оси ординат по сравнению с периодами «до начала лечения» и «рецидив» (Рис. 9). Это показывает, что индивидуальные значения концентрации этого полиамина, превышающие 80% от исходного уровня начала лечения, ве-

роятно, наряду с клиническими проявлениями заболевания могут свидетельствовать о рецидиве эндогенного процесса.

При рассмотрении соответствующих данных в группе больных шизофренией с непрерывно-прогредиентным типом течения оказалось, что на период «во время лечения» относительные значения спермидина уменьшаются по сравнению с периодом «до начала лечения», но это различие недостоверно (табл. 17, рис. 10).



**Рис. 10.** Динамика индивидуальных значений спермидина в сыворотке крови больных шизофренией с непрерывно-прогредиентным типом течения при долговременном наблюдении



**Рис. 11.** Динамика средних значений спермидина при непрерывно-прогредиентном типе течения шизофрении при долговременном наблюдении.

В периоды наблюдения «на момент выписки» и «ремиссия» обнаружено значительное снижение этих показателей ( $P < 0,05$  и  $P < 0,001$ , соответственно). При непрерывно-прогредиентном типе течения уменьшение количества спермидина и его относительного зна-

чения менее выражено, чем при приступообразно-прогредиентном типе течения заболевания. Так, в периоды «выписки из стационара» и «ремиссии» концентрация спермидина у больных с непрерывно-прогредиентным типом течения шизофрении составляла 71-75 % от исходного значения («до начала лечения»). При приступообразно-прогредиентном типе течения - только 44-57 %. Более выраженное уменьшение значений спермидина у больных с приступообразно-прогредиентным типом течения коррелировало со значительным клиническим утуплением состояния пациентов (по шкале BPRS).

Представленные на рисунке 11 данные свидетельствуют о том, что если уровень спермидина составляет 90 % от исходного количества («до начала течения»), то это, наряду с клиническими проявлениями болезни, может свидетельствовать о наступлении рецидива шизофрении.

Изменения содержания спермидина в сыворотке крови больных показало, что повышение его концентрации до 80-90 % от исходного содержания (до начала лечения при поступлении) может происходить вследствие экзacerbации эндогенного процесса.

У 10 обследованных больных повышение уровней полиаминов наблюдалось за 2-3 недели до их очередного поступления на лечение в психиатрический стационар. Увеличение уровней полиаминов происходит до отчетливых клинических проявлений рецидива заболевания. Учет этого может быть полезным для выбора правильной тактики течения, позволит своевременно начать превентивную терапию и тем самым удлинить продолжительность ремиссии.

### 3. Оценка клинико-биологических корреляций у больных шизофренией в процессе лечения

**Таблица 18**

*Коэффициенты множественной корреляции между уменьшением показателей по шкалы BPRS и снижением уровней полиаминов в сыворотке крови больных шизофренией с приступообразно-прогредиентным типом течения при дезактуализации активной психотической симптоматики и на момент выписки*

Показатели шкалы	Коэффициенты корреляции	
	При дезактуализации активной психической симптоматики	На момент выписки
Соматическая озабоченность	0,151	0,379**
Тревога	0,549 ***	0,269
Эмоциональная отгороженность	0,421**	0,552 ***
Дезорганизация мышления	0,827 ***	0,540***
Чувство вины	0,238	0,542***
Напряжение	0,437**	0,533 ***
Манерность	0,340*	0,375**
Самовозвеличение	0,282*	-
Депрессивное настроение	0,518***	0,409**
Враждебность	0,480***	0,396**
Бредовые идеи, подозрительность	0,706***	0,417**
Галлюцинаторное поведение	0,398**	0,503***
Двигательная заторможенность	0,348*	0,606***
Неконтактность	0,316*	0,271
Необычные мысли	0,461***	0,529***
Приглушение аффекта	0,476***	0,109
Сумма баллов	0,683***	0,452***

*Примечание* \* $P < 0,05$ , \*\* $P < 0,01$  \*\*\* $P < 0,001$

Проведен корреляционный анализ между динамикой клинических проявлений и уровнями отдельных фракций полиаминов в сыворотке крови у больных в процессе лечения до начала лечения, после дезактуализации активной психотической симптоматики и на период выписки из стационара

В предыдущем разделе (табл 5) показано, что у больных шизофренией, обследованных до начала лечения, имеется высокая степень корреляции между такими клиническими симптомами как «тревога», «дезорганизация мышления», «враждебность», «бредовые идеи и подозрительность», а также с суммарным количеством баллов по шкале BPRS

В период дезактуализации активной психотической симптоматики наивысшие коэффициенты множественной корреляции обнаружены между уменьшением количества полиаминов и такими клиническими показателями, как «дезорганизация мышления» –  $r = 0,827$  ( $P < 0,001$ ), «тревога» –  $r = 0,549$  ( $P < 0,001$ ), «депрессивное настроение» –  $r = 0,518$  ( $P < 0,001$ ), «бредовые идеи и подозрительность» –  $r = 0,706$  ( $P < 0,001$ ), и уменьшением суммарного количества баллов по шкале BPRS –  $r = 0,683$  ( $P < 0,001$ ) (табл 18)

Несколько иная картина наблюдается при дезактуализации активной психотической симптоматики у больных с *непрерывно-прогредиентным* типом течения заболевания. Наряду с высокой корреляцией между снижением количества полиаминов и уменьшением таких клинических показателей, как «тревога» –  $r = 0,559$  ( $P < 0,001$ ), «бредовые идеи и подозрительность» –  $r = 0,600$  ( $P < 0,001$ ), обнаружена достоверная степень корреляции между снижением уровней полиаминов и сглаживанием таких клинических проявлений заболевания, как «соматическая озабоченность» –  $r = 0,665$  ( $P < 0,001$ ), «неконтактность» –  $r = 0,536$  ( $P < 0,001$ ) и «притупление аффекта» –  $r = 0,580$  ( $P < 0,001$ ) (табл 19)

**Таблица 19**

*Коэффициенты множественной корреляции между уменьшением показателей по шкалы BPRS и снижением уровней полиаминов в сыворотке крови больных шизофренией с непрерывно –прогредиентным типом течения при дезактуализации активной психотической симптоматики и на момент выписки*

Показатели шкалы	Коэффициенты корреляции	
	При дезактуализации активной психической симптомати- ке	На момент выписки
Соматическая озабоченность	0,163***	0,260
Тревога	0,559***	0,333*
Эмоциональная отгороженность	0,239	0,324*
Дезорганизация мышления	0,347	0,564***
Чувство вины	0,211	0,761***
Напряжение	0,261	0,302***
Манерность	0,389	0,374**
Самовозвеличение	0,769***	0,292*
Депрессивное настроение	0,174	0,354*
Враждебность	0,665***	0,492***
Бредовые идеи, подозрительность	0,600***	0,683***
Галлюцинаторное поведение	0,361**	0,213
Двигательная заторможенность	0,536***	0,619***
Неконтактность	0,536***	0,585***
Необычные мысли	0,256	0,565***
Притупление аффекта	0,580***	0,472***
Сумма баллов	0,229*	0,379**

*Примечание* \* $P < 0,05$ , \*\* $P < 0,01$ , \*\*\* $P < 0,001$

На момент выписки у больных шизофренией с *приступообразно-прогредиентным* типом течения заболевания выявлены самые высокие коэффициенты положительной взаимосвязи между уменьшением уровней полиаминов и редукцией таких клинических симптомов, как «эмоциональная отгороженность» -  $r = 0,552$  ( $P < 0,001$ ), «дезорганизация мышления» -  $r = 0,540$  ( $P < 0,001$ ), «напряжение» -  $r = 0,533$  ( $P < 0,001$ ), «галлюцинаторное поведение» -  $r = 0,503$  ( $P < 0,001$ ), «двигательная заторможенность» -  $r = 0,606$  ( $P < 0,001$ ), «необычные мысли» -  $r = 0,529$  ( $P < 0,001$ ) (табл 18)

Для больных с *непрерывно-прогредиентным* типом течения заболевания в аналогичный период времени самые высокие коэффициенты множественной корреляции обнаружены между уменьшением уровней полиаминов и снижением следующих клинических симптомов по шкале BPRS «чувство вины» -  $r = 0,761$  ( $P < 0,001$ ), «бредовые идеи и подозрительность» -  $r = 0,683$  ( $P < 0,001$ ), «дезорганизация мышления» -  $r = 0,564$  ( $P < 0,001$ ), «неконтактность» -  $r = 0,585$  ( $P < 0,001$ ), «необычные мысли» -  $r = 0,565$  ( $P < 0,001$ ) (табл 19)

Таким образом, при статистической обработке полученных данных с использованием корреляционного анализа установлена положительная взаимосвязь между некоторыми клиническими проявлениями заболевания и уровнями полиаминов в сыворотке крови больных шизофренией

#### 4. Полиамины в аутопсийных образцах некоторых структур лимбической и ретикулярной формации мозга больных шизофренией

Данные о значительном повышении содержания полиаминов в биологических жидкостях (в крови и в моче) больных шизофренией позволяют предположить, что эти вещества могут быть важным звеном в этиопатогенезе шизофрении. Однако более убедительным доказательством вовлечения полиаминов в механизм развития психозов все же явились бы результаты исследования их в центральной нервной системе

Следует отметить, что, по понятным причинам, исследований полиаминов в мозге проводилось крайне мало. Имеется лишь незначительная информация, касающаяся распределения полиаминов в мозге человека в норме (Shaw, Pateman, 1973, Mc Anulty et al., 1977, Sturman, Gaull, 1978, Chaudhury et al., 1983, Morrison et al., 1995). Но и эти исследования ограничивались или изучением фетального мозга, или малым числом случаев ( $n = 2$ ), или изучением препаратов целостного мозга

Уровни полиаминов определяли в образцах аутопсийного мозга 8 больных параноидной шизофренией с *непрерывно-прогредиентным* типом течения, умерших от пневмонии или острой сердечной недостаточности в возрасте 44-58 лет (табл 20)

**Таблица 20**

*Концентрация и распределение полиаминов в структурах лимбической системы и ретикулярной формации аутопсийного мозга больных шизофренией, нмоль/г сырой массы ( $M \pm m$ ,  $n = 8$ )*

Область мозга	Спермин	Спермидин	Путресцин	ΣПА	Спермидин /Спермин
Лобная доля*	393±89	816±130	190±17	1400±234	2,0
серое вещество	240±60	890±120	185±35	1315±160	3,7
серое вещество	708±80	740±45	100±15	1548±210	1,04
Височная доля *	352±102	742±128	140±35	1234±190	2,1
серое вещество	204±40	882±110	145±30	1231±210	4,3
серое вещество	483±60	870±110	105±40	1458±250	1,8
Поясная извилина *	271±40	691±59	181±26	1109±121	2,54
серое вещество	186±50	689±70	132±20	1007±85	3,7

Область мозга	Спермин	Спермидин	Путресцин	ΣПА	Спермидин /Спермин
серое вещество	664±90	686±60	105±25	1455±115	1,0
Гипоталамус	471±14	720±89	198±18	1397±107	1,54
Таламус	304±87	754±79	115±21	1174±79	2,5
Миндалевидное ядро	478±126	709±126	141±14	1318±104	1,5
Хвостатое ядро	396±161	765±164	154±28	1315±200	1,9
Черная субстанция	725±31	633±36	133±26	1491±88	0,87

*Примечание* \* – серое + белое вещество

Длительность заболевания от 10 до 20 лет. Были исследованы следующие структуры коры и белое вещество лобной и височной долей, серое и белое вещество поясной извилины, гипоталамус, таламус, миндалевидное и хвостатое ядра и черная субстанция.

Самая высокая концентрация спермидина обнаружена в сером веществе лобной доли, в сером и белом веществе височной доли.

Уровень путресцина наиболее высокий в гипоталамусе, лобной доле и поясной извилине ( $P < 0,05$ ). Самое низкое содержание путресцина по сравнению с другими исследованными структурами обнаружено в таламусе ( $P < 0,05$ ). Различия в уровнях путресцина в остальных областях незначительны. Наибольшие концентрации спермина обнаружены в черной субстанции, в белом веществе лобной доли и поясной извилины. Самые низкие концентрации спермина – в сером веществе лобной и височной долей, а также в сером веществе поясной извилины.

По данным Williams - Ashman и Lochwood (1970), количество полиаминов в сером и белом веществе лобной доли было следующим: спермина – 240 и 200 нмоль/г, спермидина – 240 и 640 нмоль/г, путресцина – 30 и 40 нмоль/г соответственно. Уровни всех трех полиаминов в лобной доле, обнаруженные у больных шизофренией в нашем исследовании, значительно выше.

Аналогичную ситуацию наблюдали при сравнении с данными Morrison и соавторов (1995), которые исследовали нормальный мозг (табл. 21).

Таблица 21

*Содержание полиаминов в некоторых структурах мозга у больных шизофренией и в норме нмоль/г белка ( $M \pm m$ )*

Структура мозга	Спермин	Спермидин
У больных шизофренией (собственные данные)		
Лобная доля		
серое вещество	5,9±1,3	16,3±0,7
серое вещество	11,6±1,2	14,1±0,9
Височная доля		
серое вещество	6,15±1,3	14,7±0,5
серое вещество	7,9±0,5	14,2±1,2
Таламус	7,1±1,0	10,4±1,2
Гипоталамус	6,8±0,5	8,8±0,9
В норме* (Morrison и соавторы, 1995)		
Лобная доля	1,2	3,7
Височная доля	1,9	5,0
Таламус	1,3	9,3
Гипоталамус	1,1	5,0
Белое вещество	1,5	20,0

*Примечание* \* – Данные представлены как средняя величина

Уровни спермина в исследованных структурах (лобная и височная доли, таламус, гипоталамус) у больных шизофренией в 3,2 – 6,2 раза выше нормы. Содержание спермидина в гипоталамусе, височной и лобной долях боьных увеичено в 1,7 – 4,4 раза по сравнению со здоровыми людьми

По сравнению со здоровыми людьми у больных шизофренией наоборот концентрация спермина в белом веществе превышает его показатели в сером веществе (табл. 20). Молярное отношение концентрации спермидин/спермин, по данным литературы, в ткани мозга в норме всегда выше в белом веществе. У боьных шизофренией этот показатель, напротив, в белом веществе значительно ниже, чем в сером.

Таким образом, результатом собственных исследований стало обнаружение значительного повышения концентрации полиаминов в некоторых структурах лимбической системы и ретикулярной формации мозга боьных шизофренией.

## 5. Влияние психотропных препаратов на обмен полиаминов

Было проведено исследование прямого действия веществ - структурных аналогов полиаминов из группы лекарственных препаратов на обмен полиаминов. Для этого были выбраны две *бесклеточные тест-системы* из тканей с повышенным митотическим индексом: регенерирующая печень крыс и солидная гепатома крыс Г-27.

### *Влияние лекарственных препаратов на активность аминоксидаз в тест-системе из регенерирующей печени крыс*

Влияние психотропных препаратов на обмен полиаминов в бесклеточной тест-системе из регенерирующей печени крыс оценивали по характеру и величине их действия на активность аминоксидаз – полиаминоксидазы (ПАО) и диаминоксидазы (ДАО). Потученные экспериментальные данные представлены в таблице 22. Они свидетельствуют о том, что среди лекарственных препаратов – структурных аналогов полиаминов, все исследованные вещества увеличивают распад путресцина и спермидина (за исключением вещества VIII).

**Таблица 22**

*Влияние лекарственных веществ на скорость окислительного дезаминирования путресцина, спермидина и спермина в бесклеточной тест – системе из регенерирующей печени крыс*

Вещество	Активность, в нкат/мг белка		
	ДАО путресцин	ПАО спермидин	ПАО спермин
Контроль	5,47±0,004	6,84±0,005	7,52±0,004
I	16,73±0,02*	13,00±0,02*	1,35±0,05*
II	7,82±0,1*	14,94±0,1*	7,01±0,07*
III	12,52±0,06*	19,48±0,02*	9,97±0,06*
IV	14,31±0,05*	8,22±0,1*	10,53±0,1*
V	10,11±0,05*	14,37±0,02*	8±0,04*
VI	10,2±0,2*	11,98±0,02*	5,7±0,08*
VII	7,18±0,07*	14,25±0,2*	5,94±0,01*
VIII	8,83±0,08*	1,46±0,07*	8,72±0,01*
IX	12,3±0,05*	8,08±0,1*	7,47±0,06*
X	11,64±0,05*	10,77±0,4*	2,39±0,01*
XI	11,28±0,05*	7,9±0,07*	8,54±0,04*
XII	10,88±0,05*	11,66±0,03*	4,41±0,04*

*Примечание:* Результаты представлены в виде  $M \pm m$  для 9 проб. \*Статистически достоверные отличия от контроля,  $P \leq 0,05$



**Влияние лекарственных препаратов на активность орнитиндекарбоксилазы (ОДК)  
и на уровни полиаминов в тест-системе из регенерирующей печени крыс**

Влияние психотропных препаратов на обмен полиаминов в ткани регенерирующей печени оценивали по характеру и силе их действия на скорость синтеза полиаминов

**Таблица 23**

*Влияние лекарственных веществ на активность ОДК  
в бесклеточной тест – системе из регенерирующей печени крыс*

Вещество	Активность ОДК, нкат/мг белка	Ингибирование, %
Контроль	13,32±0,06	0
I	6,85±0,07*	48,6
II	11,38±0,09*	14,59
III	5,26±0,04*	60,5
IV	6,35±0,07*	52,3
V	10,59±0,08*	20,50
VI	10,52±0,06*	21,05
VII	11,96±0,07*	10,22
VIII	11,01±0,06*	17,36
IX	9,21±0,05*	30,87
X	9,81±0,07*	26,32
XI	9,95±0,08*	25,28
XII	10,34±0,07*	22,33

Примечание Результаты представлены в виде  $M \pm m$  для 9 проб

\*Статистически достоверные отличия от контроля,  $P \leq 0,05$

Результаты этой серии опытов представлены в таблице 23. Следует отметить, что все исследованные вещества ингибировали активность ОДК. Самыми сильными ингибиторами активности ОДК оказались вещества I, III, IV и IX.

**Таблица 24**

*Влияние лекарственных веществ на уровни полиаминов  
в бесклеточной тест – системе из регенерирующей печени крыс*

Вещество	Концентрации полиаминов, нмоль/мг		
	Путресцин	Спермидин	Спермин
Контроль	23,1±0,06	18,2±0,06	3,8±0,04
I	10,2±0,04*	3,2±0,05*	1,5±0,05*
II	20,4±0,05*	17,0±0,04*	2,5±0,04*
III	19,6±0,06*	8,5±0,06*	1,6±0,05*
IV	16,4±0,07*	7,9±0,05*	1,4±0,04*
V	10,0±0,05*	10,2±0,06*	3,1±0,04*
VI	10,0±0,06*	9,5±0,05*	2,8±0,05*
VII	19,6±0,06*	13,0±0,06*	3,2±0,05*
VIII	18,5±0,04*	12,0±0,04*	3,2±0,04*
IX	9,5±0,05*	10,3±0,04*	2,8±0,06*
X	10,9±0,04*	12,5±0,05*	2,9±0,05*
XI	10,0±0,05*	13,6±0,04*	3,0±0,04*
XII	29,8±0,06*	15,8±0,05*	3,3±0,05*

Примечание Результаты представлены в виде  $M \pm m$  для 9 проб. \*Статистически достоверные отличия от контроля,  $P \leq 0,05$

Уровни полиаминов рассматривали как интегральные показатели изменения баланса скорости распада и синтеза полиаминов под влиянием тестируемых веществ. Все исследованные соединения, кроме XII, вызвали снижение уровней путресцина и полиаминов. Наиболее эффективными оказались I, III и IV (табл. 24).

**Влияние лекарственных веществ на активность ОДК и уровни полиаминов в бесклеточной тест-системе из гепатомы Г-27 крыс**

Аналогичным образом оценивали влияние психотропных препаратов на скорость синтеза полиаминов в бесклеточной тест-системе из гепатомы Г-27 крыс. Результаты представлены в таблице 25. Следует отметить, что наибольшее ингибирующее влияние на активность ОДК оказывали вещества I, III, IV.

**Таблица 25**

*Влияние лекарственных веществ на активность ОДК в бесклеточной тест – системе из гепатомы Г-27 крыс*

Вещество	Активность ОДК, нкат/мг белка	Ингибирование, %
Контроль	18,21±0,07	0
I	7,25±0,06 *	60,19
II	12,36±0,07*	32,12
III	6,32± 0,06*	65,29
IV	7,03±0,06*	61,39
V	11,89±0,07*	34,71
VI	11,36±0,07*	37,62
VII	13,56±0,06*	25,54
VIII	12,98±0,07*	28,72
IX	10,52±0,05*	42,23
X	10,65±0,06*	41,52
XI	11,32±0,07*	37,84
XII	11,39±0,08*	37,45

Примечание Результаты представлены в виде  $M \pm m$  для 9 проб

\*Статистически достоверные отличия от контроля,  $P \leq 0,05$

Все протестированные вещества так же, как и в серии опытов с регенерирующей печенью, вызвали понижение уровней путресцина и полиаминов. Наиболее активными были I, III и IV (табл. 26).

**Таблица 26**

*Влияние лекарственных веществ на уровни полиаминов в бесклеточной тест – системе из гепатомы Г-27 крыс*

Вещество	Концентрации полиаминов, нмоль/мл		
	Путресцин	Спермидин	Спермин
Контроль	56,4±0 05	42,8±0 06	35,1±0 04
I	29,1±0 04	1,43±0 03	11,7±0 03
II	43,1±0 05	30,2±0 04	29,6±0 04
III	20,1±0 06	20,8±0 06	12,1±0 03

Вещество	Концентрации полиаминов, нмоль/мл		
	Путресцин	Спермидин	Спермин
IV	19,6±0 04	20,0±0 05	11,9±0 03
V	39,1±0 05	29,8±0 06	20,5±0 04
VI	38,8±0 06	25,6±0 05	19,6±0 05
VII	45,2±0 06	39,5±0 06	30,8±0 05
VIII	46,2±0 04	30,8±0 04	28,6±0 04
IX	35,1±0 05	24,6±0 04	10,8±0 06
X	32,3±0 4	23,5±0 05	19,1±0 05
XI	35,1±0 05	28,6±0 04	19,2±0 04
XII	35,8±0 06	29,0±0 05	21,5±0 05

*Примечание* Результаты представлены в виде  $M \pm t$  для 9 проб \*Статистически достоверные отличия от контроля,  $P \leq 0.05$

Таким образом, предварительный анализ результатов исследований по влиянию психотропных препаратов на активность ферментов синтеза и распада полиаминов показывает, что наиболее активно влияют на обмен полиаминов вещества I, III, IV и IX, так как они в наибольшей мере подавляют синтез и активируют распад полиаминов

## 6. Обсуждение результатов и заключение

В данном исследовании обобщены литературные данные касающиеся биологической и физиологической роли полиаминов в центральной нервной системе, рассмотрены малоизученные и неизученные аспекты возможного участия этих веществ в этиологии и патогенезе шизофрении, а также представлены основные результаты собственных исследований полиаминов в биологических жидкостях и аутопсийном материале некоторых структур мозга больных шизофренией

Исследования полиаминов сыворотки крови проведены у 106 больных шизофренией. При этом выявлено значительное увеличение как суммарного содержания полиаминов в сыворотке крови, так и повышение уровней их отдельных фракций по сравнению с уровнями этих веществ у практически здоровых лиц. Суммарное количество полиаминов у больных шизофренией в среднем в 4-5 раз превышает их содержание в норме. В количественном отношении содержание спермидина было наиболее высоким по сравнению с другими фракциями (спермином и путресцином).

При рассмотрении причин повышения уровней полиаминов, в частности путресцина, в крови, необходимо иметь в виду, что одним из факторов такого резкого увеличения может быть снижение активности моноаминоксидазы, наблюдаемое у больных шизофренией. Другие ферменты, играющие ключевую роль в метаболизме полиаминов (орнитиндекарбоксилаза, S-адеинозил-L-метиониндекарбоксилаза, полиамин-N<sup>1</sup>-ацетилтрансфераза), на сегодняшний день у больных шизофренией не исследованы.

В результате проведенного анализа обнаружены различия в уровнях полиаминов у больных шизофренией в зависимости от типа течения заболевания. Так, у больных шизофренией с приступообразно-прогредиентным течением как суммарное содержание, так и уровни отдельных фракций полиаминов выше, чем у больных с непрерывно-прогредиентным типом течения заболевания.

Корреляции с ведущим синдромом при шизофрении в целом показывают, что самые низкие количества полиаминов в сыворотке крови больных с приступообразно-прогредиентным типом наблюдаются при паранояльном синдроме, промежуточные уровни –

при *галлюцинаторном* и *параноидном* синдромах и наиболее высокие – у больных с *парфренным* синдромом. Различия в уровнях полиаминов у больных с различными синдромами при *приступообразно-прогредиентном* течении заболевания статистически значимы. При *непрерывно-прогредиентном* течении обнаружена лишь тенденция к указанной закономерности.

Было установлено, что при *приступообразно-прогредиентной* шизофрении существует высокая степень корреляции между содержанием полиаминов и следующими клиническими симптомами: «дезорганизация мышления», «враждебность», «бредовые идеи и подозрительность». Аналогичная корреляция была отмечена и с суммарным показателем краткой психиатрической оценочной шкалы.

Для больных с *непрерывно-прогредиентным* типом течения заболевания высокая степень корреляции установлена между уровнями полиаминов и такими клиническими проявлениями, как «тревога», «дезорганизация мышления», «необычные мысли», и суммой баллов по краткой психиатрической оценочной шкале.

Независимо от типа течения заболевания, наиболее высокое содержание полиаминов наблюдается на начальных этапах (до 1 года), а затем происходит снижение величины этих показателей. Указанная закономерность достаточно четко улавливается при определении количества полиаминов в сыворотке крови больных через 5 и 10 лет после начала болезни. Соответствующие различия больше выражены при *приступообразно-прогредиентной* шизофрении. Отмеченные особенности соответствуют представлениям о сглаживании биохимических нарушений по мере течения шизофрении и разветвления стереотипа смены синдромов. Эта особенность позволяет также до некоторой степени объяснить меньшую выраженность изменений содержания полиаминов при *непрерывно-прогредиентном* течении болезни, так как в этой группе длительность болезни была большей.

Экскреция путресцина, спермидина и спермина у больных увеличена и значительно превышает контрольные величины. При *приступообразно-прогредиентном* течении шизофрении количество экскретируемых полиаминов больше, чем при *непрерывно-прогредиентном* типе течения. Различия в экскреции полиаминов у больных шизофренией были статистически достоверными как между типами течения заболевания ( $P < 0,05$ ), так и по сравнению с контрольной группой ( $P < 0,001$ ).

Таким образом, у больных шизофренией установлено увеличение концентрации полиаминов в сыворотке крови и повышение их экскреции с мочой. Эти изменения в содержании полиаминов в биологических жидкостях у больных шизофренией свидетельствуют о том, что развитие болезни приводит к глубоким нарушениям обмена этих веществ.

Полиаминемия и полиаминурия при шизофрении, вероятно, могут быть обусловлены как активацией синтеза полиаминов в организме у больных, так и снижением их распада в процессе обмена. Не исключен и такой механизм, как повышение акцепторной способности к полиаминам пептидов крови. В составе СМ-пептидов (до 10 кД) больных шизофренией, вероятно, находится полиаминсодержащий компонент, поскольку количество полиаминов в СМ-фракции больных в 3-5 раз выше, чем в контроле. В полиаминсодержащем компоненте СМ-фракции больных преобладают путресцин и спермин. Обнаружение полиаминов, конъюгированных с СМ-пептидами, подтверждает их причастность к развитию синдрома эндотоксикоза.

При лечении происходит значительное снижение содержания полиаминов как в сыворотке крови, так и в моче. Так, у больных с *приступообразно-прогредиентным* типом течения при дезактуализации активной психотической симптоматики содержание путресцина в сыворотке крови уменьшалось вдвое, спермидина и спермина – на 40 % ( $P < 0,001$ ). У больных с *непрерывно-прогредиентным* типом течения в этот период наблюдалось лишь статистически достоверное снижение уровня путресцина. На период выписки из стационара (через 45-60 дней от начала лечения) у больных обеих групп обнаружено резкое снижение содержания всех фракций полиаминов. Так, количество путресцина при *приступообразно-прогредиентном* течении заболевания снизилось в 7,1 раза, спермидина – в 6 раз, спермина – в 1,7 раза. При *непрерывно-прогредиентном* типе течения также наблюдалось уменьшение концентрации спермина, спермидина и путресцина в 3,8, в 1,2 и в 2 раза, соответственно. Бо-

тее четкое снижение уровней полиаминов в сыворотке крови у больных с *приступообразно-прогредиентным* типом течения коррелировало с более выраженным улучшением клинического состояния больных. Вместе с тем, следует отметить, что содержание исследованных веществ в крови и в моче у большинства больных после лечения не достигало значений нормы и оставалось увеличенным по сравнению с контрольной группой и лишь в единичных случаях отмечена их полная нормализация.

Стойкое снижение концентрации полиаминов в сыворотке крови больных шизофренией может быть критерием прогнозирования улучшения клинического состояния, тогда как сохранение высоких уровней или дальнейшее их увеличение свидетельствует о неблагоприятном течении заболевания и требует дополнительных лечебных мероприятий (изменения терапии, подбора адекватных доз препаратов). Это указывает на то, что определение содержания полиаминов в сыворотке крови и в моче в комплексе с клиническими методами может быть полезным для оценки эффективности проводимой терапии в качестве параклинического метода исследования.

Длительное, на протяжении 1,5-2 лет, исследование уровней полиаминов проводили у 29 больных шизофренией. Содержание спермина, спермидина и путресцина определяли во время лечения в стационаре, а затем амбулаторно каждые 3 мес. При ремиссии содержание полиаминов в сыворотке крови понижалось и вновь возрастало при эскалации болезненного процесса. В частности, возрастание содержания спермидина в сыворотке крови больного до 80-90 % от исходного значения (до начала лечения при первичном поступлении в стационар) предшествует наступлению рецидива эндогенного процесса. Важно, что увеличение уровней полиаминов наблюдается за 2-3 недели до четких клинических проявлений и поступления больного в стационар. Это открывает возможность использования «полиаминового теста» в качестве лабораторного критерия прогнозирования обострения заболевания, что, в конечном счете, может быть полезно для решения вопроса о соответствующей превентивной терапии.

Связь между изменением уровней полиаминов в сыворотке крови и динамикой психического состояния больных шизофренией в процессе лечения нейролептическими препаратами подтверждается и соответствующими корреляциями между содержанием полиаминов и степенью выраженности ряда симптомов, в частности, снижение концентрации полиаминов соответствует уменьшению выраженности психических расстройств. При *приступообразно-прогредиентном* типе течения шизофрении речь идет о «дезорганизации мышления», «тревоге», «депрессии», «бредовых идеях и подозрительности». Аналогичная зависимость сохраняется и для суммарной оценки психического состояния по краткой психиатрической оценочной шкале.

Для больных с *непрерывно-прогредиентным* типом течения заболевания самые высокие коэффициенты корреляции в этот же период обследования отмечены для таких симптомов, как «соматическая озабоченность», «тревога», «враждебность», «бредовые идеи и подозрительность», «двигательная заторможенность». Обнаруженная корреляция между уменьшением количества полиаминов в сыворотке крови и уменьшением клинических проявлений заболевания в процессе лечения хорошо согласуется с данными Nietala и соавторов (1984) об активном влиянии психотропных средств на ключевые ферменты биосинтеза полиаминов.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о многократном увеличении содержания полиаминов в сыворотке крови у больных шизофренией и увеличении их экскреции с мочой. Выявление полиаминов в составе пептидов СМ-фракции плазмы крови больных шизофренией предполагает, что в спектре СМ-пептидов имеются компоненты, играющие роль в реализации токсического действия полиаминов. Снижение концентрации полиаминов в биологических жидкостях в процессе лечения и в период ремиссии и увеличение ее при эскалации болезненного процесса позволяют предположить их участие в патогенезе заболевания. Это предположение соответствует наблюдениям Richardson-Andrews (1985), который установил, что лекарственные препараты, содержащие в

своей структуре спермидин, могут вызывать побочные эффекты в виде шизофреноподобных симптомов

Учитывая результаты работы Flayeh (1988), обнаружившего в сыворотке крови больных шизофренией 3-кратное повышение активности спермидинооксидазы – фермента, принимающего участие в катаболизме спермидина, и полученные данные собственного исследования об увеличении уровней полиаминов в крови, можно предположить, что в организме больных происходит образование продуктов окисления полиаминов – иминоальдегидов, являющихся сильными токсинами. Это вносит свой вклад в развитие синдрома аутоинтоксикации при шизофрении.

Причиной увеличения полиаминов в биологических жидкостях у больных шизофренией могут быть нарушения их метаболизма как на уровне всего организма, так и в самом мозге. Предположение об участии полиаминов в этиологии и патогенезе шизофрении требует исследования этих веществ в мозге и особенно в тех структурах, которые по современным представлениям имеют непосредственное отношение к этиопатогенезу шизофрении. Данных литературы на сегодняшний день по этому вопросу не обнаружено.

Результаты исследований аутопсийного материала некоторых структур лимбической системы и ретикулярной формации мозга больных шизофренией с *непрерывно-прогредиентным* типом течения свидетельствуют, что уровни полиаминов, обнаруженные в мозге больных превышают их содержание в нейротогически и психиатрически нормальном мозге. Наиболее высокие концентрации спермидина выявлены в сером веществе лобной доли, в сером и белом веществе височной доли. Максимальный уровень путресцина обнаружен в гипоталамусе, лобной доле и поясной извилине. Наибольшая концентрация спермина обнаружена в черной субстанции, в белом веществе лобной доли и поясной извилины. Установлено, что уровни спермина в белом веществе мозга больных шизофренией превышают его показатели в сером веществе, тогда как, по данным литературы, в норме имеет место противоположная ситуация. Полученные результаты свидетельствуют о глубоких нарушениях метаболизма полиаминов в мозге при шизофрении. Превышение физиологических уровней полиаминов в центральной нервной системе может приводить к нарушению функционирования дофаминергических, ГАМК-ергических и других систем мозга, на которые полиамины оказывают и прямое, или опосредованное воздействие. Кроме этого, сами полиамины и их содержащие вещества могут вызывать сходные с дофамином эффекты.

Нейролептики фенотиазинового ряда, бутирофеноны и клозепин имеют значительно большее структурное сходство со спермидином, чем с дофамином. Некоторые галлюциногены, противоположные по действию нейролептикам вещества, также имеют структурное сходство с полиаминами. Это относится, в частности, к хлороквину, мепакрину, амодиакину, кламоксиквину. Поэтому полиамины при превышении их физиологических концентраций, что имеет место в исследованных нами структурах мозга у больных шизофренией, могут нарушать нормальное функционирование дофаминергических систем. Спермин и спермидин, как установлено рядом исследователей, в концентрациях, обнаруженных в мозге, влияют на NMDA-рецептор и модулируют функцию  $Ca^{2+}$ -каналов N-типа.

Структурное сходство полиаминов с определенными фрагментами структуры нейролептиков учитывали при выборе веществ из этой группы лекарственных препаратов. Количественная оценка прямого действия психотропных препаратов (структурных аналогов полиаминов) на обмен полиаминов в бесклеточных тест-системах из тканей с повышенным митотическим индексом показала, что все протестированные вещества подавляли синтез, активировали распад полиаминов и, вероятно, поэтому вызывали понижение уровней путресцина и полиаминов. По степени воздействия на активность ферментов синтеза и распада полиаминов самыми эффективными оказались хлорпрохлорксен (I), аминазин (III), ридазин (IV) и амитриптилин (IX), так как они в наибольшей мере подавляют синтез и активируют распад полиаминов. В совокупности с клиническими исследованиями это позволяет сформулировать новые представления о роли полиаминов в этиопатогенезе шизофрении и механизме действия психотропных препаратов, в частности, опосредованно через систему полиаминового обмена.

Учитывая психотропное действие полиаминов, их сходство с нейролептиками, а также их влияние на дофаминобусловленные поведенческие реакции у экспериментальных животных, можно предположить, что они принимают участие в этиопатогенезе шизофрении. Результаты проведенного исследования подтверждают гипотезу Richardson-Andrews (1983) (Лондонский Институт биологической психиатрии) о базисных нарушениях метаболизма полиаминов при шизофрении

## ВЫВОДЫ

1 В сыворотке крови и в моче у больных шизофренией уровни полиаминов (спермина, спермидина, путресцина) значительно повышены. Степень увеличения концентрации полиаминов в сыворотке крови и в моче у больных шизофренией зависит от типа течения заболевания: с приступообразно-прогредиентным типом течения достоверно выше, чем у больных с непрерывно-прогредиентным типом заболевания.

2 Разные синдромы (паранояльный, галлюцинаторный, бредовый, парафренный) при шизоформном типе течения шизофрении характеризовались достоверной разницей в концентрациях, как отдельных фракций, так и суммы полиаминов. При непрерывно-прогредиентном типе течения шизофрении выявлена тенденция к увеличению количества полиаминов при изменении синдромов от параноического к парафренному.

3 В сыворотке крови больных шизофренией с шизоформной формой и с непрерывно-прогредиентным типом течения заболевания самые высокие уровни спермина, спермидина, путресцина были на начальных этапах заболевания. Концентрация полиаминов у больных с длительностью манифестного этапа заболевания до 1 года выше, чем у больных с длительностью заболевания до 5, 10 лет и больше. Данная тенденция выражена в значительно большей степени при приступообразно-прогредиентном типе течения заболевания.

4 В структуре среднемoleкулярной фракции плазмы крови больных шизофренией присутствует компонент, который включает полиамины в значительно более высокой концентрации, чем у здоровых людей. Это может играть роль в реализации токсического действия полиаминов при шизофрении.

5 Установлена достоверная корреляция между концентрацией полиаминов в сыворотке крови и в моче больных шизофренией и этапом течения заболевания (обострение, ремиссия). Стойкое снижение уровня полиаминов вместе с клиническими показателями может быть критерием прогноза становления ремиссии. Сохранение высоких уровней полиаминов или дальнейшее их увеличение свидетельствуют о неблагоприятном течении заболевания.

6 Существует высокая степень корреляции уровней полиаминов в сыворотке крови с такими клиническими показателями заболевания (BPRS), как "тревога", "дезорганизация мышления", "враждебность", а также с суммарным количеством баллов позитивных расстройств по шкале BPRS. В процессе лечения степень уменьшения уровней полиаминов коррелирует с редукцией таких клинических проявлений, как "дезорганизация мышления", "депрессия", "подозрительность", "соматическая обеспокоенность", "двигательная заторможенность", и уменьшения суммарного количества баллов по шкале BPRS.

7 Концентрации полиаминов в некоторых структурах лимбической системы и ретикулярной формации мозга больных шизофренией значительно повышены.

8 Прямое действие психотропных препаратов (структурных аналогов полиаминов) в бесклеточных тест-системах из тканей с усиленной клеточной пролиферацией (регенерирующая печень и гепатома Г-27) активировало распад, подавляло синтез и понижало уровни полиаминов. Это может быть механизмом лечебного действия данных психотропных препаратов.

9 В совокупности представленные клинические и экспериментальные результаты позволяют предположить возможность участия полиаминов в этиопатогенезе шизофрении.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1 Сви́нарев В И, Полиамины крови у больных шизофренией // Материалы конф молодых ученых-психиатров – Суздаль, 1986
- 2 Сви́нарев В И, Залеток С П Полиамины в центральной нервной системе // МРЖ – Психиатрия – 1986 – Раздел 14, № 11 – С 1-6
- 3 Сви́нарев В И Спермидин сыворотки крови у больных шизофренией // Врачебное дело 1986, №12 – С 86-89
- 4 Сви́нарев В И Спермидин сыворотки крови у больных шизофренией // Журн невропатологии и психиатрии – 1987 – Т 7, № 5 – С 732-734
- 5 Сви́нарев В И, Брусов О С Спермидин сыворотки крови у больных шизофренией // Материалы 8-го Всесоюзного съезда невропатологов, психиатров и наркологов – Москва, 1988
- 6 Сви́нарев В И Исследования полиаминов среднемолекулярной фракции плазмы крови у больных шизофренией // Материалы первой научно-практической конф «Традиции и преемственность поколений в психиатрии» – К., 1993 – С 17-19
- 7 Сви́нарев В И Лонгитудинальное исследование уровней полиаминов при шизофрении // Материалы междунар конф «Диагностика и лечение психических заболеваний в Украине» Львов, 20-21 сентября, 1995 С 160
- 8 Сви́нарев В И Особенности течения шизофрении и уровни полиаминов // Архив психиатрии – 1995 – №9 - С 111-112
- 9 Чуприков А П, Залеток С П, Сви́нарев В И, Федотов А В Исследования полиаминов в аутопсийных образцах некоторых структур лимбической системы и ретикулярной формации мозга, больных шизофренией // Психиатрия и медицинская психология – 1997 - №3 - С 6-17
- 10 Сви́нарев В И, Чуприков А П, Залеток С П Исследования полиаминов у больных шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия – 1997 - №3 - С 100-108
- 11 Сви́нарев В И, Залеток С П и др Шизофрения и полиамины – К «ЕксОб», 1999 – 176 с (монография)
- 12 Сви́нарев В И, Залеток С П, Сяткин С П Оценка эффективности лечения больных шизофренией психотропными препаратами по полиаминовому тесту // Материалы Третьей междунар конф «Клинические исследования лекарственных средств» Москва 15-17 октября, 2003
- 13 Голомазова К А, Сяткин С П, Сви́нарев В И, Федорончук Т В Канцерогенные и канцеростатические свойства психотропных препаратов // Материалы Четвертой междунар конф «Клинические исследования лекарственных средств» Москва 20-22 октября, 2004 Прил к жур «Клинические исследования лекарственных средств в России» – 2004 – С 61-62
- 14 Сви́нарев В И, Залеток С П, Бердинских Н К, Федорончук Т В, Сяткин С П Значение полиаминового теста для оценки клинико-биологических корреляций у больных шизофренией в процессе лечения // Материалы Четвертой междунар конф «Клинические исследования лекарственных средств» Москва 20-22 октября, 2004 Прил к жур «Клинические исследования лекарственных средств в России» – 2004 – С 207-208
- 15 Орловский О А, Залеток С П, Бурлака А П, Тодор І М, Ниш Ю В, Лялюшко Н М, Сви́нарьов В І, Кленов О О, Самойленко О А Концентраційно-залежне гальмування мітохондріального дихання в суспензіях клітин як функція  $\zeta$ -потенціалу клітинної мембрани //Актуальні проблеми медицини і біології - 2004 - №1 - С 203-217
- 16 Орловський О А, Залеток С П, Лялюшко Н М, Сви́нарьов В І, Самойленко О А, Кленов О О Прояви закону Введенського в цитотоксичний дії протипухлинних препаратів, поліамінів та модуляторів їх метаболізму щодо клітин експериментальних пухлин //Актуальні проблеми медицини і біології - 2004 - №1 - С 339-356



17 Александрова Н О, Залеток С П, Скляр С Ю, Сви́нарьов В І, Тарупінов В І, Самойленко О А Вміст поліамінів у сечі хворих на рак молочної залози та їх виживаність // Актуальні проблеми біології і медицини 2004 - вип 1 – С 238-252

18 Сви́нарев В І, Залеток С П, Сяткін С П О возможном участии ПА в патогенезе некоторых психических заболеваний // Психічне здоров'я – 2005 - №2 – С 33-37

19 Syatkin S P, Frolov V A, Fedorontchouk T V, Svinarev V I, Zaletok S P The role of "polyamine test" for the evaluation of the clinic and biological correlations in the process of schizophrenia patients treatment // Springer Wien New York - Amino Acids - Vol 29, № 1 - 2005 – P 20

20 Syatkin S P, Frolov V A, Golomazova K A, Svinarev V I, Shevchenko A A, Fedorontchuk T V Carcinogenic and carcinostatic properties of psychotropic medications // Springer Wien New York - Amino Acids Vol 29, №1 - 2005 – P 20-21

21 Сяткін С П, Голомазова К А, Сви́нарев В І, Федорончук Т В, Фролов В А Влияние психотропных препаратов на обмен полиаминов // Матеріали П'ятої міжк. конф. «Клінічні дослідження лікарських засобів» Москва, 13-14 жовтня, 2005 – С 147-148

22 Сви́нарев В І, Залеток С П, Фролов В А, Федорончук Т В, Сяткін С П Мониторинг эффективности лечения шизофрении по полиаминовому тесту // Матеріали П'ятої міжк. конф. «Клінічні дослідження лікарських засобів» Москва, 13-14 жовтня, 2005 – С 140-141

23 Сви́нарев В І, Залеток С П, Федорончук Т В, Сяткін С П, Фролов В А Зависимость уровня полиаминов в сыворотке крови от течения шизофрении // Матеріали міжк. науко-прак. конф., посвященной 85-летию самарского гос. мед. ун-ва «Новая идеология в единстве фундаментальной и клинической медицины», Самара, июнь 2005 – С 355-359

24 Сяткін С П, Голомазова К А, Левов А Н, Федорончук Т В, Сви́нарев В І, Шевченко А А, Березов Т Т Канцерогенные и канцеростатические свойства производных бензимидазола и азафлуорена как структурных аналогов полиаминов // Матеріали міжк. науко-прак. конф., посвященной 85-летию самарского гос. мед. ун-ва «Новая идеология в единстве фундаментальной и клинической медицины», Самара, июнь 2005 – С 389-393

25 Сяткін С П, Сви́нарев В І, Залеток С П, Федорончук Т В, Березов Т Т Полиамины и психические заболевания // Вестник РАМН – 2006 - № 2 – С 45-51

26 Сви́нарьов В І, Дубінін І С, Никифорок Р І, Залеток С П Застосування типових похідних тиоксантєнів (клопиксолу) для купірування різних типів психомоторного збудження та рівні поліамінів в сироватці крові // Психічне здоров'я – 2006 - №2 – С 68-71

27 Сви́нарев В І, Залеток С П, Сяткін С П Полиамины среднемолекулярной фракции плазмы крови у больных шизофренией // Психічне здоров'я – 2006 - №4 – С 32-33

28 Shevchenko A, Berezov T, Syatkin S, Golomazova K, Levov A, Fedorontchuk T, Svinarev V Carcinogenic and carcinostatic properties of benzimidazole and azafluorene derivatives as polyamines structural analogs // 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress June 18-23, 2006, Kyoto, Japan – P 188

29 Syatkin S, Golomazova K, Levov A, Fedorontchuk T, Svinarev V, Shevchenko A, Berezov T T Quantitative evaluation of benzimidazole and azafluorene derivatives influence on polyamine metabolism as potential antitumor agents // International Conference on the Role of Polyamines and their Analogs in Cancer and other Diseases September 10-14, 2006, Tivoli (Rome), Italy – P 217-218

30 Frolov V A, Syatkin S P, Golomazova K A, Svinarev V I, Shevchenko A A, Fedorontchuk T V The influence of psychotropic medications on polyamines metabolism in tissues with high rate of proliferation // International Conference on the Role of Polyamines and their Analogs in Cancer and other Diseases September 10-14, 2006, Tivoli (Rome), Italy – P 231-232

31 Svinarev V I, Syatkin S P, Frolov V A, Zaletok S, Golomazova K A, Shevchenko A A, Fedorontchuk T V, Neborak K, Natroshvili N The role of polyamines in etiopathogenesis of schizophrenia // Springer Wien New York - Amino Acids Vol 33 - 2007 – P XLIII

32 Syatkin S, Berezov T, Golomazova K, Levov A, Fedorontchuk T, Svinarev V, Shevchenko A, Natroshvili N, Neborak K Prediction of antiproliferative and carcinogenic proper-

ties of benzimidazole and azafluorene derivatives as synthetic structural analogs of polyamines // Springer Wien New York - *Amino Acids* Vol 33 - 2007 – P XLIII-XLIV

33 Сяткин С П , Фролов В А , Залеток С П , Голомазова К А , Свиначев В И , Федорончук Т В , Неборак К В , Натрошвили Н Г Применение «полиаминового» теста для оценки эффективности действия психотропных препаратов при лечении больных шизофренией // Материалы XV международной конф «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии», 31 мая-10 июня, 2007, Гурзуф Научно-практический жур Открытое образование - 2007 – С 109-111

34 Сяткин С П , Фролов В А , Голомазова К А , Левов А Н , Федорончук Т В , Свиначев В И , Шевченко А А , Неборак К В , Натрошвили Н Г Применение окислительного дезаминирования полиаминов и путресцина при мониторинге канцерогенных и противоопухолевых свойств производных бензимидазола и азафлуорена // Материалы XV международной конф «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии», 31 мая-10 июня, 2007, Гурзуф Научно-практический жур Открытое образование - 2007 – С 92-94

## РОЛЬ ПОЛИАМИНОВ В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ШИЗОФРЕНИИ

Диссертационная работа посвящена исследованию роли полиаминов в этиопатогенезе шизофрении. Показано наличие полиаминемии и полиаминурии у больных шизофренией. Установлена зависимость уровней полиаминов в сыворотке крови и в моче у больных шизофренией от типа течения, ведущего синдрома и длительности заболевания. Эндотоксикоз при шизофрении связывают со значительно более высокой концентрацией полиаминов в среднемoleкулярной фракции плазмы крови у больных шизофренией, чем у здоровых людей. Показана корреляция концентрации полиаминов в сыворотке крови и в моче у больных шизофренией с этапом течения заболевания (обострение, ремиссия). Существует корреляция уровней полиаминов в сыворотке крови у больных шизофренией с такими клиническими показателями заболевания (BPRS), как «тревога», «дезорганизация мышления», «враждебность», а также с суммарным количеством баллов позитивных расстройств по шкале BPRS. В процессе лечения степень уменьшения уровней полиаминов коррелирует с редукцией таких клинических проявлений, как «дезорганизация мышления», «депрессия», «подозрительность», «соматическая обеспокоенность», «двигательная заторможенность», и с уменьшением суммарного количества баллов по шкале BPRS. Обнаружено значительное повышение концентрации полиаминов в некоторых структурах лимбической системы и ретикулярной формации в аутопсийных образцах мозга больных шизофренией. Прямое действие психотропных препаратов (структурных аналогов полиаминов) активировало распад, подавляло синтез и нормализовало уровни полиаминов в модельных бесклеточных тест-системах из тканей с повышенной клеточной пролиферацией. Это рассматривается как возможный механизм лечебного действия данных психотропных препаратов. Высказывается предположение об участии полиаминов в этиопатогенезе шизофрении.

*CvinarevValery Ivanovich*

## ROLE OF POLYAMINES IN ETIOPATHOGENESIS OF SCHIZOPHRENIA

The thesis is devoted to the study of polyamine's role in etiopathogenesis of schizophrenia. Polyaminemia and polyaminuria have been shown in patients with schizophrenia. It was established that levels of polyamines in blood serum and in urine in patients with schizophrenia were dependent on type of course, leading syndrome and duration of disease. Endotoxiosis in schizophrenia is due to significantly more high concentration of polyamines in average molecular mass fraction of blood serum in patients with schizophrenia than in normal persons. Correlation between concentration of polyamines in blood serum and in urine in patients with schizophrenia and the phase of the course of disease (exacerbation, remission) has been shown. There is correlation between polyamine levels in blood serum in patients with schizophrenia and such clinical manifestations of disease (BPRS) as "anxiety", "the disorganization of thinking", "hostility" as well as sum of points on brief psychiatric estimative scale BPRS. In the process of treatment the degree of decrease in polyamine levels has been correlating with reduction such clinical disorders as "the disorganization of thinking", "depression", "suspiciousness", "somatic concern", "motor slowness down" as well as with decrease of sum of points on brief psychiatric estimative scale BPRS. Direct action of neuroleptic drugs (structural analogs of polyamines) activated decomposition, depressed synthesis and normalized polyamine levels in model non-cellular test-systems, obtained from tissues with increased cellular proliferation. It is considered as a possible mechanism of therapeutical action of these psychotropic medicines. It is proposed the polyamine participation in etiopathogenesis of schizophrenia.

Подписано в печать 18 09 07 г Формат 60×84/16  
Печать офсетная Усл печ л 2,56 Тираж 100 экз Заказ 1035

---

Российский университет дружбы народов  
117923, ГСП-1, г Москва, ул Орджоникидзе, д 3

---

Типография РУДН  
117923, ГСП-1, г Москва, ул Орджоникидзе, д 3, тел 952-04-41