

# ПСИХОФАРМАКО- ТЕРАПИЯ

УДК 616.89-008.441.13:615.357

ББК Р64-5.021-52

## ТЕРАПИЯ ОРИГИНАЛЬНЫМ АНТИКОНВУЛЬСАНТОМ ГАЛО- ДИФОМ ВЛИЯЕТ НА СВОЙСТВА БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫХ РЕ- ЦЕПТОРОВ ТРОМБОЦИТОВ И УРОВНИ НЕЙРОАКТИВНЫХ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ У БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛИЗМОМ

Шушпанова Т. В. \*, Семке В. Я.,  
Новожеева Т. П., Бохан Н. А.

ФГБУ «НИИ психического здоровья» СО РАМН  
634014, Томск, ул. Алеутская, 4

Алкоголизм является одной из форм импульсивного поведения у больных, обусловленной общим дефицитом торможения. Более глубокое понимание механизмов регуляции процессов возбудимости мозга, определение мишеней действия алкоголя позволяет создать потенциально эффективную терапию, направленную на устранение последствий злоупотребления алкоголем и его отмены. Сравнительный анализ плотности бензодиазепиновых рецепторов (БДР) плазматических мембран тромбоцитов и уровней нейроактивных стероидных гормонов (НС) показал достоверное повышение плотности БДР, снижение прогестерона (ПГ) и тестостерона (ТС) в крови у больных алкоголизмом по сравнению с концентрацией ПГ и ТС у здоровых добровольцев; исследование уровня кортизола (КЗ) выявило значительное повышение концентрации данного стероида в сыворотке крови у больных алкоголизмом. Курсовое применение оригинального антиконвульсанта галодифа® (мета-хлор-бенгидрилмочевина) в течение 21 дня в суточной дозе 300 мг у больных в абстинентном и постабстинентном состоянии вызывало редукцию выраженности симптомов, характерных для синдрома отмены алкоголя. Терапия галодифом® приводила к нормализации баланса НС, модулирующих функцию ГАМКА/БДР, и к снижению плотности рецепторов до уровня контрольных значений, что является весьма перспективным в лечении алкогольной абстиненции и алкоголизма. Галодиф® снижал уровень КЗ на 138 % и повышал уровень ПГ на 160 % в сыворотке крови у больных алкоголизмом, приближая их к уровню гормонов у здоровых лиц. Изменение плотности БДР и уровней стероидных гормонов в крови больных алкоголизмом отражает нарушение регуляции стероидов (КЗ и ПГ) как

одного из механизмов развития патологического влечения к алкоголю. **Ключевые слова:** оригинальный антиконвульсант галодиф, бензодиазепиновые рецепторы тромбоцитов, нейроактивные стероидные гормоны, больные алкоголизмом, терапия.

**THERAPY WITH ORIGINAL ANTICONVULSANT GALODIF INFLUENCES ON PROPERTIES OF BENZODIAZEPINE RECEPTORS OF THROMBOCYTES AND LEVELS OF NEUROACTIVE STEROID HORMONES IN ALCOHOLIC PATIENTS.** Shushpanova T. V., Semke V. Ya., Novozeeva T. P. «Mental Health Research Institute» SB RAMSci. 634014, Tomsk, Aleutskaya Street, 4. Alcoholism is one of forms of impulsive behavior in patients conditioned by common inhibitory deficit. Deeper understanding of mechanisms of regulation of processes of brain excitation, identification of targets for alcohol allows creation of potentially effective therapy directed at removal of consequences of alcohol abuse and withdrawal. Comparative analysis of density of benzodiazepine receptors (BDR) of plasmatic membranes of thrombocytes and levels of neuroactive steroid hormones (NS) has shown a reliable heightening of BDR density, decrease of progesterone (PG) and testosterone (TS) in blood of patients with alcoholism as compared with PG and TS concentration in healthy volunteers. Investigation of level of cortisol (CS) has revealed the considerable heightening of concentration of this steroid in serum of blood of alcoholic patients. Course application of original anticonvulsant Galodif® (meta-chlor-benzhydriurea) during 21 days at daily dose 300 mg in patients with withdrawal and post-withdrawal state has caused reduction of severity of symptoms, typical for alcohol withdrawal syndrome. Therapy with Galodif® resulted in normalization of balance of NS, modulating function of GABA/BDR, and decrease of density of receptors up to level of control values that is very perspective in treatment of alcohol withdrawal and alcoholism. Galodif® lowered level of CS by 138% and heightened level of PG by 160 % in serum of blood in alcoholic patients approximating them to level of hormones in healthy persons. Alteration of BDR density and levels of steroid hormones in blood of alcoholic patients reflects disturbance of steroid regulation (CS and PG) as one of mechanisms of development of craving for alcohol. **Key words:** original anticonvulsant Galodif, benzodiazepine receptors of thrombocytes, neuroactive steroid hormones, alcoholic patients, therapy.

Механизм формирования алкогольной зависимости и возникновения синдрома отмены алкоголя еще недостаточно изучен и понятен, несмотря на большое количество данных экспериментальных и клинических исследований. Алкоголизм является одной из форм импульсивного поведения у больных, обусловленной общим дефицитом торможения в поведении, или результатом нарушений, предвосхищающих негативные последствия алкоголизма. Нарушение процессов возбуждения и торможения в мозге может с высокой степенью риска являться основой развития алкоголизма. Возникновение рецидива у больных алкоголизмом часто связано с развитием тревоги при синдроме отмены хронического употребления этанола. Некоторые клинические симптомы, характерные для синдрома отмены алкоголя, являются общими среди пациентов с лекарственной зависимостью [23], вызванной злоупотреблением различных препаратов, в том числе бензодиазепинов. Более глубокое понимание механизмов регуляции процессов возбудимости мозга, вовлеченных в формирование алкогольной мотивации и зависимости, определение

\* Шушпанова Тамара Владимировна, к.м.н., в.н.с. лаб. нейробиологии. Тел.: (3822)723209, e-mail: redo@mail.tomsknet.ru  
Семке Валентин Яковлевич, д.м.н., проф., академик РАМН, руководитель отд. пограничных состояний, директор. Тел. (3822)724379, e-mail: redo@mail.tomsknet.ru  
Новожеева Татьяна Петровна, д.б.н., с.н.с. лаб. нейробиологии. Тел. (3822)723209, e-mail: redo@mail.tomsknet.ru  
Бохан Николай Александрович, д.м.н., проф., член-корр. РАМН, руководитель отделения аддитивных состояний. Тел. (3822)724015, e-mail: redo@mail.tomsknet.ru

мишенной действия алкоголя даёт возможность разработать новые фармакотерапевтические подходы к лечению алкогольной зависимости, создать новые фармакологические препараты, действующие на эти мишени, потенциально эффективную терапию, направленную на устранение последствий злоупотребления алкоголем и его отмены [5, 7].

Исследования, проведённые на различных экспериментальных моделях животных, показали, что воздействие алкоголя приводит к снижению чувствительности к алкоголю и другим бензодиазепиновым агонистам [14, 15, 16, 22, 24]. Злоупотребление алкоголем вызывает развитие толерантности и зависимости, посредством взаимодействия этанола с ГАМКА/бензодиазепиновым рецепторным комплексом (ГАМКА/БДР) в различных структурах головного мозга [17]. ГАМКА/БДР – пентамерный макромолекулярный мембранный комплекс, имеющий места специфического связывания для многих лигандов, в том числе для  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК), барбитуратов, бензодиазепинов, алкоголя, нейростероидов [13, 25]. Предполагают, что умеренные дозы этанола действуют, непосредственно связываясь с белками, которые формируют ГАМКА/БДР, связанные с  $Cl^-$ -ионным каналом, функция которого аллостерически модулируется в разных областях мозга, участвующих в развитии эффектов этанола. Антагонисты ГАМКА-рецепторов способны препятствовать развитию эффектов этанола, ингибируя его седативное, анксиолитическое действие, а также подкрепляющий эффект этанола [1, 2, 15, 16, 17, 18]. Изучение генетических факторов, влияющих на предрасположенность к алкогольной аддикции и развитие алкогольной зависимости у человека в разных популяциях, подтверждает роль гена, кодирующего  $\alpha_2$ -субъединицу ГАМКА/БДР, в чувствительности к острому воздействию алкоголя и развитию алкогольной зависимости [18, 20]. Исследование ГАМКА/БДР в мозге у больных алкоголизмом в состоянии абстиненции с использованием позитронной и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, основанной на поглощении радиоактивных лигандов [11С] флюмазенила и [123I] иомазенила, показало снижение способности связывания рецепторов во фронтальной коре у этих пациентов [12, 14, 22], что может приводить к снижению ГАМКергической функции в мозге, нарушению процессов торможения в ЦНС и к развитию синдрома отмены алкоголя.

Одной из ведущих проблем в лечении алкоголизма является необходимость формирования новых подходов к профилактике и лечению этого заболевания, поиск эффективных фармакологических средств коррекции, действующих на молекулярные мишени влияния алкоголя

в ЦНС, способных препятствовать развитию хронических эффектов алкогольной интоксикации и формированию зависимости [3, 25].

В связи с этим представляется актуальным изучение роли бензодиазепиновой рецепторной системы в развитии предпочтения к алкоголю и формировании алкоголизма, что может способствовать дальнейшему выяснению этиопатогенеза этого заболевания и поиску новых перспективных препаратов, необходимых для фармакотерапевтической коррекции.

**Цель** исследования – изучение влияния оригинального противосудорожного препарата галодиф® на свойства БДР плазматических мембран тромбоцитов и уровни нейроактивных стероидных гормонов у больных алкоголизмом. Галодиф® снижает алкогольную мотивацию у крыс с устойчивым предпочтением к этанолу в эксперименте и выраженность патологического влечения к этанолу у больных алкоголизмом за счёт редукции симптомов, возникающих при алкогольной абстиненции [4]. Нами исследовалась способность галодифа® оказывать модулирующее действие на БДР и нейроактивные стероидные гормоны у больных алкоголизмом, которые, в свою очередь, также проявляют свойства модуляторов ГАМКА/БД-рецепторов.

**Материал и методы.** В исследование вошло 36 пациентов – мужчин в возрасте от 23 до 52 лет, страдавших алкоголизмом II стадии (диагноз по МКБ-10: F10.302; F10.232), приходивших на лечение в клинику ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН, и 20 добровольцев – мужчин, психически и соматически здоровых (контрольная группа). Все обследуемые – мужчины. Галодиф® назначали добровольцам в суточной дозе 300 мг (1 таблетка по 100 мг 3 раза в день) в течение 10 дней; больным алкоголизмом в суточной дозе 300 мг в течение 3 недель. Пациенты были информированы о проведении запланированных исследований и дали информированное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом. Экспериментальная работа проводилась в лаборатории нейробиологии НИИПЗ СО РАМН (Томск) и лаборатории клинической биохимии Научного центра психического здоровья (НЦПЗ) РАМН (Москва).

Тромбоциты от пациентов и здоровых психически и соматически доноров были получены из венозной крови (30 мл) в каждом случае после перемешивания крови с 5 мл антикоагулянта – цитрата натрия (2,5 %), лимонной кислоты (1,37 %) и глюкозы (2 %) (рН=5,7). Плазма, обогащенная тромбоцитами (ПОТ), была получена низкоскоростным центрифугированием 200 г в течение 20 минут, при температуре 23°C. Тромбоциты осаждали из ПОТ центрифугированием при 1500 g в течение 15 минут при 23°C [4], отмывали трижды трис-HCl буфером (50 мМ, рН=7,4), замораживали и хранили при 70°C до проведения радиоактивного связывания.

Свойства БДР периферического типа плазматических мембран тромбоцитов крови исследовали методом радиорецепторного анализа связывания селективного лиганда [3H]PK11195 (120 Ки/ммоль) с аликвотами мембранной суспензии, содержащей 50 мг белка при температуре 0°C в течение 90 минут. Концентрации лиганда составили 0,5–50 нМ в отсутствие (общее связывание) и в присутствии (неспецифическое связывание) 1 мМ немеченного PK11195. Связанный лиганд во всех случаях отделяли фильтрацией через GF/B фильтры («Whatman», Англия). Радиоактивный анализ количества связанного лиганда проводили в сцинтилляционном β-счетчике «Rack-beta» («ЛКВ»). Константу диссоциации (Kd) и максимальное число мест специфического связывания (V<sub>макс</sub>) определяли методом анализа кривых насыщения в координатах Скэтчарда. Неспецифическое связывание (менее 10 % общего связывания) было выявлено одинаковым в контрольных и опытных образцах. Скэтчард-блоты были линейны во всех анализируемых случаях, что подтверждает присутствие единственной популяции мест специфического связывания. Белок определяли по методу Лоури.

Для определения уровней стероидных гормонов прогестерона, кортизола и тестостерона были использованы соответствующие наборы гормонов для иммуноферментного анализа. В данной работе применялись наборы фирмы Био-Рад. Статистическая достоверность изменений изученных показателей осуществлялась посредством пакета программ «STATISTICA for Windows» v. 8.0.

Проведено изучение бензодиазепиновых рецепторов периферического типа (ПБР) циркулирующих тромбоцитов крови пациентов при алкоголизме и терапии препаратом галодиф. Исследованы свойства БДР тромбоцитов крови у больных алкоголизмом. Тромбоциты использовались нами в качестве экстрацеребральной модели для изучения свойств БДР у больных в состоянии алкогольной абстиненции и под влиянием терапии галодифом®. Исследования характеристик связывания [3H]PK11195 с ПБР тромбоцитов, полученных от больных алкоголизмом, выявили повышение плотности ПБР (V<sub>макс</sub>) по отношению к контрольной группе (различия статистически значимы при p<0,05 (табл. 1). Значимых различий аффинности ПБР выявлено не было.

В результате проведенной терапии препаратом галодиф® выявленная плотность ПБР (V<sub>макс</sub>) тромбоцитов у пациентов снижалась и приближалась к уровню показателя контрольной группы. В контрольной группе обследуемых добровольцев значимых различий плотности ПБР (V<sub>макс</sub>) выявлено не было (рис. 1).

Таблица 1  
Плотность связывания [3H]PK11195 с плазматическими мембранами циркулирующих тромбоцитов, полученных от больных алкоголизмом и здоровых добровольцев

Группа	Связывание [3H]PK11195 V <sub>макс</sub> (фмоль/мг белка)	
	До терапии галодифом®	После терапии галодифом®
Добровольцы	±242 (n=19)	2920±156 (n=12)
Пациенты	4733*±379 (n=36)	3650*±259 (n=31)

Примечание. \* – Уровень значимых различий p<0,005.

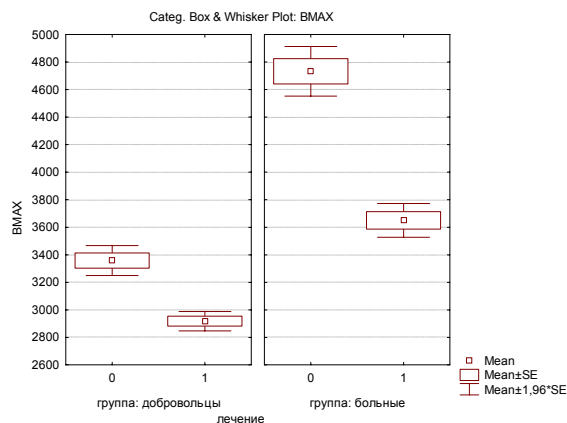


Рис. 1. Статистический анализ плотности связывания [3H]PK11195 с мембранами циркулирующих тромбоцитов крови пациентов при алкоголизме и терапии препаратом галодиф®

Полученные нами ранее данные свидетельствуют о влиянии алкоголя на свойства БДР «центрального» и «периферического» типов головного мозга (исследования аутопсийного материала), что согласуется с изменениями свойств ПБР тромбоцитов больных алкоголизмом [9, 10]. Причём это влияние носит однонаправленный характер, отражающий адаптивные изменения БДР. Полученные результаты подтверждают специфичную роль БДР в обеспечении фармакологии ГАМКА/БД-рецепторного комплекса, его функции и, соответственно, в проявлении поведенческих эффектов, в том числе поведения, связанного с алкогольной мотивацией. Уровень плотности ПБР – наиболее чувствительный индекс повреждения нервной ткани, в особенности глиальных клеток. Пролиферация глии, сопровождающая нейрональные дегенеративные процессы, может быть связана с повышением плотности ПБР. Нами установлено, что галодиф® оказывает влияние на плотность ПБР тромбоцитов крови больных алкоголизмом, используемых в качестве экстрацеребральной модели, снижая уровень ПБР.

Изучение уровней стероидных гормонов в плазме крови у больных алкоголизмом при терапии препаратом галодиф®. Некоторые естественно встречающиеся прегнан-стероиды

(прогестерон и его активный метаболит – аллопрегнанолон) способны специфически усиливать ГАМКА-рецепторную функцию прямым (негеномным) способом. В результате они оказывают анксиолитическое, анальгетическое, противосудорожное, седативное, гипнотическое, анестезирующее свойства [19, 21]. Данные стероиды действуют не только как отдаленные эндокринные мессенджеры, но также могут быть синтезированы в мозге, где они модифицируют нейрональную активность локально, модулируя ГАМКА-рецепторную функцию, и могут обеспечивать поведенческие эффекты препаратов, обладающих психотропной активностью [25, 27].

Нами было проведено исследование уровней «нейроактивных» стероидных гормонов: прогестерона, тестостерона, кортизола в плазме крови у пациентов-мужчин с диагнозом «алкоголизм» до лечения и на фоне терапии препаратом галодиф®<sup>®</sup>, показавшим положительную динамику в снижении выраженности патологического влечения к этанолу. Результаты исследований отражены в таблице 2.

При проведении сравнительного анализа уровней стероидных гормонов у больных алкоголизмом и добровольцев из группы контроля было установлено, что содержание прогестерона (ПГ) в крови было достоверно ниже у пациентов по сравнению с концентрацией этого гормона в контрольной группе. Содержание тестостерона (ТС) было также достоверно снижено в опытной группе по сравнению с контролем. Хроническое злоупотребление алкоголем значительно снижало концентрацию ПГ и ТС в крови у обследованных пациентов. ПГ является предшественником в цепи биосинтеза прегнан – нейростероидов, включая ТС. Сниженный уровень ПГ ведёт к снижению его производных, включая ТС. Исследование уровней кортизола у обследуемых в этих группах выявило повышенный уровень кортизола у больных алкоголизмом по сравнению с контрольной группой добровольцев, что соответствует данным других исследователей.

Таблица 2

**Уровни стероидных гормонов в плазме крови у больных алкоголизмом и здоровых добровольцев**

Тип гормона	Больные алкоголизмом (до терапии галодифом®)	Больные алкоголизмом (после терапии галодифом®)	Контрольная группа (здоровые добровольцы)
Кортизол, нмоль/л	661,31±108,27*	478,52±97,13	491,59±68,23
Прогестерон, нмоль/л	2,65±0,32*	4,28±0,63	3,99±0,54
Тестостерон, нмоль/л	17,45±1,48*	25,65±1,19	26,16±1,29
	N=36	N=33	N=20

Примечание. \* – Уровень значимых различий  $p < 0,005$ .

Выявленное нами снижение уровня ПГ в крови у больных алкоголизмом свидетельствует

о снижении ПГ – основного предшественника нейростероидов в ткани головного мозга. Показано, что хроническое воздействие алкоголя вызывает снижение аффинности БДР «центрального» и «периферического» типов в различных областях головного мозга пациентов, подвергавшихся хроническому влиянию алкоголя (данные постмортального исследования аутопсийного материала мозга человека) и компенсаторно повышает плотность этих рецепторов в условиях снижения ГАМКергической функции [9]. У больных алкоголизмом мы выявили повышение плотности бензодиазепиновых рецепторов «периферического типа» (ПБР) тромбоцитов [10], что может отражать изменение ПБР в ЦНС. Поскольку ПБР являются ключевым звеном на этапе синтеза стероидов, компенсаторное их повышение может свидетельствовать об усилении стероидогенной функции ПБР в периферических тканях и ЦНС. Выявленное снижение уровня ПГ может свидетельствовать об усилении метаболизма ПГ и образовании основного его метаболита – аллопрегнанолон, обладающего анксиолитическим действием на экстрасинаптических ГАМКА/БДР [25, 27], что может являться также компенсаторным механизмом в условиях дефицита ГАМК-функции. Повышение метаболизма ПГ приводит к снижению его уровня, возникновению дефицита как самого ПГ, так и его метаболитов, что также может вносить дополнительный вклад в формирование тревожных, пароксизмальных и компульсивных расстройств, вести к повышению судорожной готовности, выраженной вегетативной симптоматики, связанной с дефицитарным состоянием ГАМКергической нейротрансмиссии.

Курсовое применение галодифа® (21 день в суточной дозе 300 мг) у больных алкоголизмом вызывало редукцию выраженности симптомов, характерных для синдрома отмены алкоголя, снижение уровня плотности ПБР тромбоцитов крови пациентов и приводило к повышению уровня ПГ в крови у них почти до уровня контрольных значений. Уровень ТС в крови у обследуемых пациентов возрастал на фоне приема галодифа® в указанной дозе и приближался к уровню значений в контроле (см. табл. 2). Уровень кортизола у больных алкоголизмом был достоверно повышен относительно лиц контрольной группы и существенно понижался после терапии галодифом® (см. табл. 2).

Таким образом, выявлено, что галодиф® оказывает модулирующее действие на содержание уровней стероидных гормонов, снижая уровень кортизола и повышая содержание прогестерона и тестостерона в крови у пациентов, получавших терапию с применением препарата галодиф®. Полученные данные позволяют предположить, что изменение уровней нейроактивных стероидов и их

метаболизма может представлять перспективу для развития новых подходов в терапии алкоголизма.

Полученные результаты подтверждают, что БДР являются мишенью молекулярного действия алкоголя на ЦНС и могут быть вовлечены в один из основных механизмов формирования влечения к алкоголю и развития алкоголизма. Выявленные изменения БДР «периферического» типа тромбоцитов и уровней стероидных гормонов у больных алкоголизмом отражают нарушение регуляции функционирования бензодиазепиновой рецепторной системы и синтеза нейроактивных стероидов, как одного из основных механизмов развития алкогольной зависимости. Использование галодифа® в качестве лечебного средства, имеющего воздействие на модуляцию БДР, уровни нейроактивных стероидных гормонов, улучшающего нейромедиацию ГАМК и ингибиторную функцию в ЦНС, обеспечивает новые фармакотерапевтические подходы к лечению алкогольной зависимости, абстинентного синдрома и формированию ремиссий, оказывая эффективное воздействие на подавление алкогольной мотивации.

#### Л и т е р а т у р а

1. Балашов А. М., Панченко Л. Ф. Аллостерическая регуляция рецепторных систем. 1. Кооперативное взаимодействие и функциональная регуляция // Биомед. химия. – 2003. – Т. 49, № 6. – С. 517–541.
2. Балашов А. М. Система ГАМК и алкоголь: существует ли «этанольный рецептор»? (обзор) // Журнал неврологии и психиатрии. – Алкоголизм. Приложение к журналу. – 2007. – Вып. 1 – С. 56–62.
3. Бохан Н. А., Аболонин А. Ф., Крылов Е. Н., Ветлугина Т. П., Иванова С. И., Элштейн О. И. Сравнительная эффективность препарата «Пропротен-100» при лечении больных алкоголизмом на этапе формирования терапевтической ремиссии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – Приложение 1. – С. 91–96.
4. Бохан Н. А., Мандель А. И., Артемьев И. А., Ветлугина Т. П., Иванова С. А., Солонский А. В., Невидимова Т. И., Новожеева Т. П., Шушпанова Т. В., Стоянова И. Я. Нейробиологические и психосоциальные закономерности формирования клинической гетерогенности аддиктивных расстройств (региональный, профилактический аспекты) // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2009. – № 5 (56). – С. 20–25.
5. Ветлугина Т. П., Бохан Н. А. Механизмы реализации терапевтического эффекта иммуномодулятора Галавита при комплексной терапии алкоголизма // Наркология. – 2005. – № 10. – С. 40–45.
6. Киктенко А. И., Злобина Г. П., Шурин М. Р. и др. Влияние разных способов выделения тромбоцитов на поверхностную структуру и биологические параметры серотониновой системы этих клеток // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1991. – Т. СХ11, № 11. – С. 485–487.
7. Семке В. Я., Мельникова Т. Н., Бохан Н. А. Нейробиологические механизмы алкоголизма // Журн. неврологии и психиатрии. – 2002. – Т. 102, № 8. – С. 61.
8. Солонский А. В., Прокопьева В. Д., Бохан Н. А. Структурно-функциональные особенности мембран клеток крови и мозга при алкогольной интоксикации // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2006. – № 3. – С. 36–39.
9. Шушпанова Т. В., Семке В. Я. Свойства бензодиазепиновых рецепторов центрального и периферического типов в различных структурах головного мозга человека при алкоголизме // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1999. – Т. 127. – Приложение 1. – С. 40–43.
10. Шушпанова Т. В., Семке В. Я. Периферические бензодиазепиновые рецепторы тромбоцитов при алкоголизме // Журн. неврологии и психиатрии. – 2006. – № 11 (106). – С. 53–56.
11. Шушпанова Т. В., Солонский А. В. Синаптогенез и формирование бензодиазепиновых рецепторов мозга человека в условиях пренатальной алкоголизации // Журн. неврологии и психиатрии. – 2012. – № 1. – С. 60–67.
12. Abi-Dargham A., Krystal J. H., Anjilvel S. et al. Alterations of benzodiazepine receptors in type II alcoholic subjects measured with SPECT and [123I]iomazenil // Am. J. Psychiatry. – 1998. – V. 155. – P. 1550–1555.
13. Barnard E. A., Skolnick P., Olsen R. W. et al. Subtypes of  $\gamma$ -aminobutyric acid A receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function // Int. Union Pharmacol. XV Pharmacol. Rev. – 1998. – V. 50. – P. 291–313.
14. Behar K. L., Rothman D. L., Petersen K. F. et al. Preliminary evidence of low cortical GABA levels in localized 1H-MR spectra of alcohol-dependent and hepatic encephalopathy patients // Am. J. Psychiatry. – 1999. – V. 156. – P. 952–954.
15. Buck K. J., Harris R. A. Benzodiazepine agonist and inverse agonist actions on GABAA receptor-operated chloride channels. II. Chronic effects of ethanol // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1990. – V. 253, № 2. – P. 713–719.
16. Criswell H. E., Breese G. R. A conceptualization of integrated actions of ethanol contributing to its GABA-mimetic profile: a commentary // Neuropsychopharmacology. – 2005. – V. 30. – P. 1407–1425.
17. Davies M. The role of GABAA receptors in mediating the effects of alcohol in the central nervous system // Rev. Psychiatr. Neurosci. – 2003. – V. 28, № 4. – P. 263–274.
18. Follesa P., Biggio F., Mancuso L. et al. Ethanol withdrawal-induced up-regulation of the alpha2 subunit on gating of the GABA(A) receptor and its prevention by diazepam or gamma-hydroxybutyric acid // Brain. Res. Mol. Brain. Res. – 2004. – V. 120, № 2. – P. 130–137.
19. Follesa P., Biggio F., Talani G. et al. Neurosteroids, GABAA receptors, and ethanol dependence // Psychopharmacology. – 2006. – V. 186, № 3. – P. 267–280.
20. Haughey H. M., Ray L. A., Finan P. et al. Human gamma-aminobutyric acid A receptor alpha2 gene moderates the acute effects of alcohol and brain mRNA expression // Genes Brain. Behav. – 2008. – V. 7. – P. 447–454.
21. Gasior M., Carter R. B., Witkin J. M. Neuroactive steroids: potential therapeutic use in neurological and psychiatric disorders // Trends Pharmacol. Sci. – 1999. – V. 20. – P. 107–112.
22. Gilman S., Koeppe R. A., Adams K. et al. Positron emission tomographic studies of cerebral benzodiazepine-receptor binding in chronic alcoholics // Ann. Neurol. – 1996. – V. 40. – P. 163–171.
23. McKenzie M., Jorm A. F., Romaniuk H., Olsson C. A. Association of adolescent symptoms of depression and anxiety with alcohol use disorders in young adult hood: findings from the Victorian Adolescent Health Cohort Study // Med. J. Aust. – 2011. – V. 195. – P. 27–30.
24. McKenzie-Quirk S. D., Girasa K. A., Allan A. M., Miczek K. A. 5-HT3 receptors, alcohol and aggressive behavior in mice // Behav. Pharmacol. – 2005. – V. 16, № 3. – P. 163–169.
25. Nutt D. J., Malizia A. L. New insights into the role of the GABAA-benzodiazepine receptor in psychiatric disorder // Br. J. Psychiatry. – 2001. – V. 179. – P. 390–396.
26. Prokop'eva V. D., Bohan N. A., Johnson P., Boldyrev A. A. Effect of carnosine and its n-acetyl derivative on the stability of erythrocytes in patients with alcoholism during abstinence // Биомедицинская химия. – 1998. – Т. 44, № 5. – С. 474–478.
27. Smith S. S., Shen H., Gong Q. H., Zhou X. Neurosteroid regulation of GABA(A) receptors: Focus on the alpha4 and

delta subunits // Pharmacol. Ther. – 2007. – V. 116. – P. 58–76.

*Трансплетирация русских источников*

1. Balashov A. M., Panchenko L. F. Allostericheskaya regulyatsiya retseptornyykh sistem. 1. Kooperativnoe vzaimodeystvie i funktsionalnaya regulyatsiya // Biomed. himiya. – 2003. – T. 49, N 6. – S. 517–541.
2. Balashov A. M. Sistema GAMK i alkogol: suschestvuet li «etanolnyy retseptor»? (obzor) // Zhurnal nevrologii i psikiatrii. – Alkogolizm. Prilozhenie k zhurnalu. – 2007. – Vyip. 1 – S. 56–62.
3. Bohan N. A., Abolonin A. F., Kryilov E. N., Vetlugina T. P., Ivanova S. I., Epshteyn O. I. Sravnitel'naya effektivnost preparata «Proproten-100» pri lechenii bolnykh alkogolizmom na etape formirovaniya terapevticheskoy remissii // Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny. – 2003. – Prilozhenie 1. – S. 91–96.
4. Bohan N. A., Mandel A. I., Artemev I. A., Vetlugina T. P., Ivanova S. A., Solonskiy A. V., Nevidimova T. I., Novozheeva T. P., Shushpanova T. V., Stoyanova I. Ya. Neyrobiologicheskie i psihosotsialnye zakonomernosti formirovaniya klinicheskoy geterogenosti additivnykh rastroystv (regionalnyy, profilakticheskiy aspekt) // Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii. – 2009. – N 5 (56). – S. 20–25.
5. Vetlugina T. P., Bohan N. A. Mehanizmy realizatsii terapevticheskogo efekta immunomodulyatora Galavita pri kompleksnoy terapii alkogolizma // Narkologiya. – 2005. – N 10. – S. 40–45.
6. Kiktenko A. I., Zlobina G. P., Schurin M. R. i dr. Vliyanie raznykh sposobov vyideleniya trombositov na poverhnostnuyu strukturu i biologicheskie parametry serotoninovykh sistem etih kletok // Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny. – 1991. – T. CXI, N 11. – S. 485–487.
7. Semke V. Ya., Melnikova T. N., Bohan N. A. Neyrobiologicheskie mehanizmy alkogolizma // Zhurn. nevrologii i psikiatrii. – 2002. – T. 102, N 8. – S. 61.
8. Solonskiy A. V., Prokopenko V. D., Bohan N. A. Strukturno-funktsionalnye osobennosti membran kletok krovi i mozga pri alkogolnoy intoksikatsii // Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii. – 2006. – N 3. – S. 36–39.
9. Shushpanova T. V., Semke V. Ya. Svoystva benzodiazepinovykh retseptorov tsentralnogo i perifericheskogo tipov v razlichnykh strukturah golovnogo mozga cheloveka pri alkogolizme // Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny. – 1999. – T. 127. – Prilozhenie 1. – S. 40–43.
10. Shushpanova T. V., Semke V. Ya. Perifericheskie benzodiazepinovykh retseptory i trombositov pri alkogolizme // Zhurn. nevrologii i psikiatrii. – 2006. – N 11 (106). – S. 53–56.
11. Shushpanova T. V., Solonskiy A. V. Sinaptogenez i formirovaniye benzodiazepinovykh retseptorov mozga cheloveka v usloviyakh prenatalnoy alkogolizatsii // Zhurn. nevrologii i psikiatrii. – 2012. – N 1. – S. 60–67.

УДК 616.853  
ББК Р627.709.2

## ПРОГНОЗ ФОРМИРОВАНИЯ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Казенных Т. В.<sup>\*1</sup>, Гребенюк О. В.<sup>2</sup>,  
Казенных В. В.<sup>1</sup>

ФГБУ НИИ психического здоровья СО РАМН  
634014, Томск, ул. Алеутская, 4

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО Сибирский ГМУ МЗ РФ  
634015, Томск, Московский тр., 2

С целью изучения прогноза формирования фармакорезистентности проведен нейрофизиологический анализ спектральных характеристик ЭЭГ у взрослых пациентов с эпилепсией de novo, резистентных к стартовой противосудорожной терапии. Для этого проанализированы файлы, содержащие наборы данных, полученные при регистрации ЭЭГ у 55 пациентов с эпилепсией, впервые обратившихся для назначения противосудорожной терапии. Также изучены состояние сосудистого русла и показатели церебральной гемодинамики у 161 пациента с различными формами эпилепсий и резистентностью к лечебным воздействиям. Сравнение проводилось с результатами обследования 174 больных с верифицированной терапевтической ремиссией эпилепсии. Функциональное состояние церебрального кровотока изучалось с помощью транскраниальной доплерографии («Унисон», Россия). Выявленные нарушения мозговой ритмики в  $\alpha$ - и  $\Delta$ -полосе при световой стимуляции у пациентов с дебютом эпилепсии рассматривались как потенциально неблагоприятный прогностический фактор при оценке эффективности терапии стартовым АЭС. При этом выявленное нарушение реактивности ритмов в высокочастотной части спектра при когнитивной стимуляции может рассматриваться как потенциально неблагоприятный прогностический фактор для терапевтической резистентности при начале терапии АЭС. Наличие нарушений церебральной гемодинамики по данным доплерографии ассоциировано с резистентным течением эпилепсии. Это позволяет предположить, что расстройства церебральной гемодинамики могут способствовать формированию эпилептической энцефалопатии и ухудшению течения заболевания. **Ключевые слова:** эпилепсия, фармакорезистентность, нейрофизиологический анализ спектральных характеристик ЭЭГ, церебральная гемодинамика, доплерография.

**PROGNOSIS OF FORMATION OF PHARMACORESISTANCE IN EPILEPTIC PATIENTS.** Kazennyh T. V., Grebenyuk O. V., Kazennyh V. V. Mental Health Research Institute SB RAMSci. 634014, Tomsk, Aleutskaya Street, 4. Siberian State Medical University of Ministry of Healthcare and Social Development of Russian Federation. 634015, Tomsk, Moskovsky Trakt, 2. To study prognosis of formation of pharmacoresistance, we have carried out neurophysiologic analysis of spectral characteristics of EEG in adult patients with epilepsy de novo, resistant toward start antiepileptic therapy. For this purpose, we have analyzed files of data kits obtained during EEG registration in 55 patients with epilepsy newly seeking for administration of antiepileptic therapy. In addition, we have

\* Казенных Татьяна Валентиновна, ученый секретарь «НИИПЗ» СО РАМН, врач-психиатр высшей категории, психиатр-эпилептолог Междисциплинарного центра профилактики пароксизмальных состояний, к.м.н. Телефон: 83822723149. Эл. почта: kazennyh@sibmail.com