

Когнитивные функции и процессы апоптоза у больных алкоголизмом: эффекты нейрометаболической коррекции

БОХАН Н.А.

д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, руководитель отделения аддитивных состояний, зам. директора по НИР НИИПЗ СО РАМН, Томск

ИВАНОВА С.А.

д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клеточных и молекулярно-биологических исследований НИИПЗ СО РАМН, Томск

МАНДЕЛЬ А.И.

д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения аддитивных состояний НИИПЗ СО РАМН, Томск

ЖЕРНОВА Е.В.

младший научный сотрудник отделения аддитивных состояний НИИПЗ СО РАМН, Томск

КИСЕЛЬ Н.И.

врач психиатр-нарколог отделения аддитивных состояний НИИПЗ СО РАМН, Томск

Учреждение Российской академии медицинских наук

«Научно-исследовательский институт психического здоровья» Сибирского отделения РАМН,

634014, Томск, ул. Алеутская, 4, тел.: (382-2) 72-43-79, факс: (382-2) 72-44-25, e-mail: redo@mail.tomsknet.ru

В ходе исследования установлено, что применение кортексина в дополнение к базисной медикаментозной терапии оказывает позитивное влияние на психоэмоциональное состояние и когнитивные функции больных, страдающих алкогольной зависимостью, пребывающих в состоянии синдрома отмены и постабстинентном состоянии на этапе становления ремиссии. Терапия данным нейрометаболическим протектором приводит к положительной динамике экспрессии рецептора CD95 и нормализации содержания лимфоцитов с морфологическими признаками апоптоза.

Ключевые слова: алкоголизм, кортексин, когнитивные функции, апоптоз

Введение

В процессе развития аддитивной патологии и нарастания органических расстройств помимо аффективно-личностных нарушений наблюдаются расстройства интеллектуальной деятельности, которые интерпретируются нами в контексте понятий о «когнитивном дефиците» [1]. С позиции многих исследователей когнитивный дефицит рассматривается как нарушение концентрации внимания, ослабление памяти, снижение уровня ассоциативного мышления в континууме эмоционально-личностных расстройств, связанных с проблемами контроля над поведением и нарушениями адаптации у больных алкоголизмом.

Алкогольная зависимость сопровождается значительной перестройкой нейромедиаторных, нейроэндокринных, биохимических и иммунологических процессов организма [10, 11]. Установлено, что под действием алкоголя в тканях головного мозга отмечаются выраженные гиперемия, расширение мельчайших капилляров, дистрофические изменения глиозных клеток в коре, подкорковых образованиях, гибель клеток мозжечка [2]. В последние годы показана роль апоптоза, запрограммированной клеточной гибели, в патогенезе алкогольиндуцированного поражения органов [9].

В этом ракурсе представляют интерес исследования обратимости нарушений, возникающих при алко-

гольной зависимости, которая может быть обусловлена как отменой этанола, так и проводимой адекватной терапией. Наиболее перспективными в данном направлении могут быть биорегулирующие низкомолекулярные соединения, способные понижать уровень радикалов, и проникающие через гематоэнцефалический барьер.

Нейрометаболический протектор кортексин («Герофарм», Россия) относится к классу цитомединов и представляет собой комплекс L-аминокислот и полипептидов. Препарат обладает тканеспецифическим действием на кору головного мозга, оказывает ноотропное и противосудорожное действие, улучшает процессы обучения и памяти, снижает токсические эффекты нейротропных веществ, стимулирует репаративные функции и ускоряет восстановление головного мозга после стрессорных воздействий [6, 8], регулирует процессы метаболизма нейромедиаторов и перекисного окисления в коре головного мозга, препятствует образованию избыточного количества свободных радикалов [7].

В контексте изложенного целью настоящей работы было исследование влияния нейрометаболического протектора кортексина на эмоциональные и когнитивные функции, процессы апоптоза больных с зависимостью от алкоголя в период абстинентного синдрома и при формировании ремиссии.

Объект и методы исследования

Обследовано 32 больных мужского пола, страдающих алкогольной зависимостью (F10.232), в возрасте от 25 до 60 лет, проходивших стационарный курс лечения в отделении аддитивных состояний НИИ психического здоровья СО РАМН. Пациенты были разделены методом случайной выборки на 2 группы — основную и группу сравнения. Больным основной группы (14 мужчин, средний возраст — $41,63 \pm 1,55$ года) в дополнение к стандартной терапии с 4-го дня пребывания в стационаре в течение 10 дней проводили внутримышечные инъекции кортексина в дозе 10 мг.

Оригинальный отечественный препарат кортексин (производство ООО "Герофарм", Россия) представляет собой комплекс водорастворимых полипептидных фракций, получаемый путем экстракции из коры головного мозга крупного рогатого скота. Молекулярная масса активных нейропептидов не более 10000 Да, что позволяет проникать через ГЭБ. По фармакологическому действию относится к группе ноотропов и обладает тканеспецифическим многофункциональным действием на головной мозг, что проявляется в метаболической регуляции, нейропротекции, функциональной нейромодуляции, нейротрофической активности.

Содержимое флакона перед инъекцией растворяли в 1,0—2,0 мл 0,5%-ного раствора новокаина или воды для инъекций. Больные из группы сравнения (18 мужчин, средний возраст — $38,6 \pm 2,6$ года) получали стандартную медикаментозную терапию (психотропные препараты, вегетостабилизаторы, витамины). Критериями исключения из исследования были: возраст старше 60 лет, наличие эндогенных заболеваний, отказ больного от участия в исследовании.

Длительность заболевания у наблюдаемых пациентов составила от 5 до 25 лет. У обследуемых полностью сформировались первичное патологическое влечение к алкоголю, утрата количественного контроля, максимальная толерантность к алкоголю (составлявшая на момент обследования от 0,5 до 1,0 л 40%-ного алкоголя в сутки), развернутый абстинентный синдром с сомато-вегетативными, неврологическими, психопатологическими нарушениями. Длительность абстинентного синдрома составляла от 3 до 7 дней. Степень тяжести была квалифицирована как средняя.

Эффективность препарата оценивалась с учётом динамики картины постабстинентного состояния, клинические проявления которого выражались в виде астенического (психическая истощаемость, эмоциональная неустойчивость, раздражительность), психовегетативного (вегетососудистые нарушения, лабильность аффекта, диссомнические расстройства), гипотимического (депрессивные реакции, снижение эмоцио-

нального фона, дисфорические эпизоды) симптомо-комплексов, когнитивных нарушений.

Исследование личностных характеристик и эмоционального состояния больных проводилось посредством Миннесотского многофазного личностного теста (ММРІ); для оценки состояния памяти пациентов, утомляемости, активного внимания использовались тесты на непосредственное и опосредованное воспроизведение с заучиванием серии слов по методике А.Р. Лурия (1962 г.); тестирование проводилось дважды: на 4-й день терапии и на 14-й день (10-й день терапии кортексином).

Комплексная оценка биологических показателей у больных алкоголизмом проводилась в динамике: при поступлении пациента (в острой фазе абстинентного синдрома), на 4-й день терапии (начало приёма Кортексина) и на 10-й день после начала терапии (фаза постабстинентных расстройств). В качестве контрольной группы обследованы 22 соматически и психически здоровых мужчины в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст — $31,33 \pm 2,36$ года), не имеющих хронических заболеваний и не состоящих на диспансерном учёте, без признаков перенесённых острых инфекционных заболеваний на момент обследования.

У здоровых лиц и в группе лиц с алкогольной зависимостью исследовали венозную кровь, взятую из локтевой вены утром, натощак. Лимфоциты выделяли из гепаринизированной крови общепринятым методом на градиенте плотности Ficoll-Paque (Pharmacia, Швеция). Оценку содержания клеток с маркером апоптоза проводили непрямым иммунофлюоресцентным методом с использованием моноклональных антител к антигену CD95 (Fas-рецептор) (ООО «Сорбент», Москва). Морфологические изменения лимфоцитов, характерные для апоптоза, оценивали методом световой микроскопии в мазках крови. Для этого мазки фиксировали 5 мин в азур-эозине метиленовом синем по Май—Грюнвальду и окрашивали 40 мин по Романовскому—Гимза.

Статистический анализ и обработку данных проводили с использованием пакета Statistica, версия 6.0 для Windows с использованием непараметрического критерия Краскела—Уоллиса.

Результаты

При использовании методики многостороннего исследования личности до прохождения терапии кортексином и после завершения курса график личностного профиля ММРІ наглядно иллюстрирует нюансы актуального эмоционального состояния больных. Код профиля 4 8 9 1/- К 0 после проведённой терапии демонстрирует выраженное снижение показателей (на 1σ) по шкале 4 «Реализация эмоциональной напряжённости», шкале 6 «Ригидность аффекта» и шкале 8 «Аутизация», что свидетельствует о приня-

тии своего статуса, образовании терапевтически полезных связей в реабилитационном процессе. Также у больных основной группы, получавших полипептидный препарат кортексин, выявлено достоверное снижение показателей личностного теста ММРІ по шкалам «Депрессия» и «Тревожность» и повышение значений шкал «Коррекция» и «Уровень активности и оптимизма» (рис. 1).

При исследовании мнестических процессов в пробах с рядами дискретных элементов с удержанием серии изолированных слов количество воспроизводимых элементов у больных алкоголизмом, получающих кортексин, в целом, последовательно возрастает, но лишь в единичных случаях достигает полного ряда из 10 слов. У большинства же больных воспроизведение остаётся неполным — $6,8 \pm 1,3$ слова в среднем после 5-го предъявления и $5,7 \pm 2,0$ слов при отсроченном воспроизведении, что существенно ниже нормы. После проведения терапии динамика воспроизведения 10 слов изменилась — к 5-му предъявлению она составляла $9,8 \pm 0,3$ слова (рис. 2).

У больных основной группы наблюдалось улучшение настроения, рост уровня активности, повышение самооценки в отношении собственного здоровья и представлений о будущем; часть больных отметила субъективно более высокий уровень умственных способностей.

Наряду с оценкой влияния кортексина на клинические показатели больных алкоголизмом в динамике терапии нами проведено изучение действия нейропротектора на процессы запрограммированной клеточной гибели.

Так, содержание в кровотоке лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы готовности к Fas-зависимому апоптозу, у пациентов с алкогольной зависимостью существенно превышает аналогичный показатель в группе здоровых лиц, что отражает процессы активации лимфоцитов. В основной группе содержание рецептора CD95 составило $16,56 \pm 1,19\%$, в группе контроля — $11,7 \pm 0,4\%$ ($p < 0,05$). После терапии кортексином наблюдается снижение данного показателя до значений нормы, тогда как в группе сравнения проводимая терапия не оказывает влияния на этот показатель (рис. 3).

Цитологический анализ мазков крови показал, что у больных алкоголизмом до лечения уровень спонтанного апоптоза лимфоцитов достоверно отличался от значений, наблюдаемых у здоровых лиц ($5,58 \pm 1,41$ и $0,90 \pm 0,18\%$ соответственно, $p < 0,05$). После проведённого курса лечения как стандартными методами, так и с использованием кортексина, наблюдали тенденцию к снижению содержания в крови мононуклеарных клеток с морфологическими признаками апоптоза (таблица).

Обсуждение результатов

Проведённые исследования показывают, что применение кортексина в дополнение к базисной медикаментозной терапии оказывает позитивное влияние на психоэмоциональное состояние и когнитивные функции больных, страдающих алкогольной зависимостью, пребывающих в состоянии синдрома отмены и

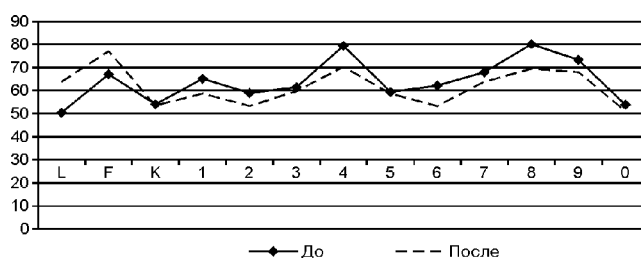


Рис. 1. Личностный профиль ММРІ больных алкоголизмом до и после завершения курса терапии кортексином

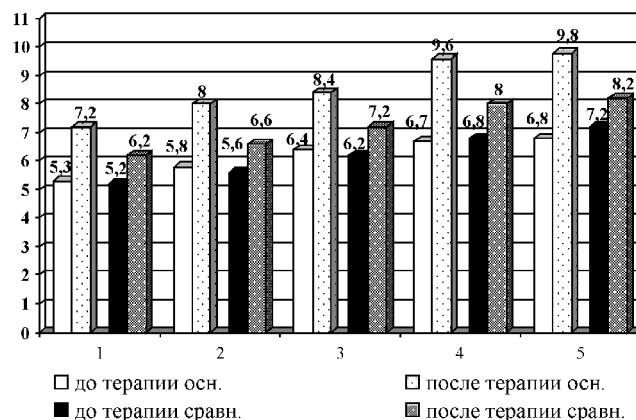


Рис. 2. Диаграмма запоминания у больных основной группы и группы сравнения до и после завершения курса терапии

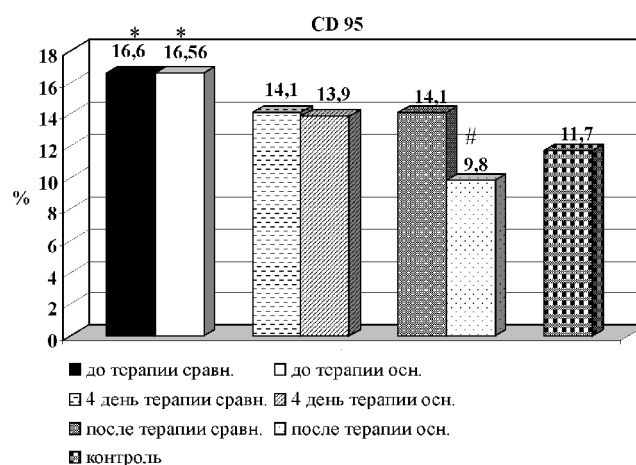


Рис. 3. Динамика экспрессии рецептора CD95 у больных алкоголизмом в зависимости от проводимой терапии:

* — $p < 0,05$ по сравнению с контролем; # — $p < 0,05$, достоверность уровня различий результатов в группе пациентов до и после терапии

Динамика апоптоза лимфоцитов (%) у пациентов, получающих кортексин, и в группе лиц, получающих стандартную медикаментозную терапию

	Основная группа	Группа сравнения
До терапии	5,58±1,41*	3,39±0,54*
4-й день терапии	4,46±0,16	2,98±0,52
После терапии	3,77±0,76	1,87±0,57
Контроль	0,90±0,18	0,90±0,18

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми лицами

постабстинентном состоянии на этапе становления ремиссии. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы о положительном влиянии препарата на показатели памяти, внимания, мышления, работоспособности, эмоциональное состояние больных [4—6].

Включение кортексина в терапевтический процесс приводит к положительной динамике экспрессии рецептора CD95 на лимфоцитах в крови лиц с алкогольной зависимостью. Отмечается также тенденция к нормализации ранее повышенного содержания лимфоцитов с морфологическими признаками апоптоза. Микроэлементы (цинк, марганец, селен, медь и др.), содержащиеся в препарате, участвуют в поддержании активности более 1000 внутриклеточных белков и ферментов, регулирующих процессы клеточной динамики и апоптоза [3].

Таким образом, включение кортексина, обладающего нейропротективным действием, в программы терапии аддитивных расстройств является профилактикой когнитивных и эмоциональных нарушений у больных алкоголизмом, а также позволяет повысить биологическую эффективность проводимой терапии.

Выводы

1. У больных алкоголизмом в процессе терапии кортексином установлена редукция астенического, психовегетативного, гипотимического симптомокомплексов и когнитивных нарушений. В основной группе количество воспроизводимых элементов приобрело нарастающий характер, в группе сравнения происходило медленное нарастание запоминания слов после их повторения, свидетельствующее об эмоциональной вялости, астенизации. У больных, получавших полипептидный препарат кортексин, выявлено достоверное снижение показателей личностного теста ММРІ по шкалам «Депрессия», «Реализация эмоциональной напряженности», «Тревожность» (на 1s) и повышение значений шкал «Коррекция» и «Уровень активности и оптимизма»;

2. Терапия кортексином приводит к положительной динамике экспрессии рецептора CD95 и к нормализации содержания в кровотоке лимфоцитов с морфологическими признаками апоптоза.

Список литературы

1. Мандель А.И. ММРІ как метод индивидуализации психотерапевтической тактики при алкоголизме // Совр. технологии психиатр. сервиса / Под. ред. акад. РАМН В.Я. Семке. — Томск, 1997. — С. 73—74.
2. Новые возможности лечения алкогольной болезни. Перспективы применения цереброкурина / И.Ф. Беленичев, С.В. Павлов, Е.П. Соколик и др. // Международный неврологический журнал. — 2009. — №1(23). — С. 166—180.
3. Платонова Т.Н. Кортексин — многолетнее применение в педиатрической практике / Т.Н. Платонова, А.П. Скоромец, Н.П. Шабанов // Кортексин — пятилетний опыт отечественной неврологии / Под ред. А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова. — СПб.: Наука, 2005. — С. 3—15.
4. Рыбников В.Ю. Пептидная регуляция функций мозга / В.Ю. Рыбников, Н.Г. Закуцкий. — СПб.: ВРА «Фолиант», 2000. — 40 с.
5. Скоромец А.А. Кортексин: новые возможности в лечении ишемического инсульта / А.А. Скоромец, Л.В. Стаховская, А.А. Белкин и др. // Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения, 2007. — С. 7—16.
6. Скоромец Т.А. Применение кортексина в остром периоде черепно мозговой травмы // Человек и лекарство: Тез. докл. XI конгр. — М., 2004. — С. 342.
7. Скороходов А.П., Белинская В.В. Кортексин в консервативном лечении геморрагического инсульта // Цереброваскулярная патология и инсульт: Тез. докл. I Рос. конгр. — М., 2003. — С. 182.
8. Сопоставление центральных эффектов кортексина и церебролизина при их введении в желудочки мозга и системно (внутрибрюшинно) / А.А. Лебедев, В.П. Ганопольский, В.П. Павленко и др. // Психофармакология и биологическая наркология — 2006. — Т. 6. — Вып. 3. — С. 1275—1283.
9. Brooks P.J. Brain atrophy and neuronal loss in alcoholism: a role of DNA damage // Neurochem. Int. — 2000. — Vol. 37. — P. 403—425.
10. Jung M. E. Estrogen neuroprotection against the neurotoxic effects of ethanol withdrawal: potential mechanisms / M.E. Jung, M.B. Gatch, J.W. Simpkins // Exp. Biol. Med. (Maywood). — 2005. — Vol. 230. — P. 8—22.
11. Rodriguez D.A. Ethanol increases tumor necrosis factor-alpha receptor-1 (TNF-R1) levels in hepatic, intestinal, and cardiac cells / D.A. Rodriguez, C. Moncada, M.T. Nunez et al. // Alcohol. — 2004. — Vol. 33. — P. 9—15.

**COGNITIVE FUNCTION AND PROCESSES OF APOPTOSIS IN PATIENTS WITH ALCOHOLISM:
EFFECTS OF NEUROMETABOLIC CORRECTION**

BOKHAN N.A. Professor, Dr. Med. Sci., Head of Addiction Department, Mental Health Research Institute, Tomsk, Russia

IVANOVA S.A. Professor, Dr. Med. Sci., Head of Cellular and molecular biology Laboratory, Mental Health Research Institute, Tomsk, Russia

MANDEL A.I. Professor, Dr. Med. Sci., Leading researcher of Addiction Department, Mental Health Research Institute, Tomsk, Russia

ZHERNOVA E.V. Junior researcher of Addiction Department, Mental Health Research Institute, Tomsk, Russia

KISEL N.I. psychiatrist-addictologist of Addiction Department, Mental Health Research Institute, Tomsk, Russia

Mental Health Research Institute, Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russia

634014, Tomsk, Aleyskaj, 4, tel.: (382-2) 72-43-79, fax: (382-2) 72-44-25. E-mail: redo@mail.tomsknet.ru

The obtained results enable to conclude that cortexin is highly effective in the treatment of patients with alcoholism. The use of neuropeptide in rehabilitation programs improves emotional status and cognitive function. Therapy with neuropeptides resulted in positive dynamic of CD95 receptor expression on lymphocytes and normalization morphological changes typical for apoptosis in patients with alcoholism.

Key words: alcoholism, cortexin, cognitive function, apoptosis