

ния в семье; пациентка К., 58 лет, инженер, избавилась от раздражительной слабости, повысила самооценку и выявила в себе новые способности по формированию психологического микроклимата в руководимом ею коллективе.

Полученные терапевтические результаты во многом объясняются тем, что пациенты приводились в состояние повышенной готовности к психотерапевтическим воздействиям: их желание укрепить свое здоровье или изменить сложившуюся ситуацию было не только сознательным стремлением, но и выработанной посредством наших воздействий бессознательной установкой. Они были настроены на психотерапию и точно знали, чего хотят получить от лечения, а индивидуально подобранный комплекс из широкого спектра различных психотерапевтических методик способствовал достижению цели.

Таким образом, предложенные методы специализированной помощи лицам с субклиническими нарушениями психического здоровья позволяют предупредить развитие пограничных психических расстройств и могут быть рекомендованы для включения

в систему мероприятий по охране и укреплению здоровья работников промышленности, а также в практику психотерапевтических подразделений общесоматической сети.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Адлер А. Практика и теория индивидуальной психологии: Пер. с нем. — М.: Прагма, 1993. — 175 с.
2. Пельшикин И. Позитивная семейная психотерапия: Пер. с англ. — М.: Смысл, 1993. — 331 с.
3. Положий Б.С. Психическое здоровье как отражение социального состояния общества // Обзор психиатр. и мед. психол. — 1993. — № 4. — С. 6—11.
4. Рудестам К. Групповая психотерапия. Психокоррекционные группы: Теория и практика: Пер. с англ. — М.: Изд. группа "Прогресс", — 1993. — 368 с.
5. Юнг К.Г. Аналитическая психология. Глоссарий: Пер. с англ. — СПб.: МЦНИК и Т "Кентавр". Инт. личности. ИЧП "Палантур", 1994. — 135 с.
6. Perls F. Gestalt therapy verbatim — Lafayette, Calif: Read People Press, 1969.
7. Pribe S. Bedeutung der Lebensqualität für psychische Versorgung und Forschung // Psychiat. Praxis. — 1994. — № 3. — S. 87.
8. Rogers C. A Way of Zen. — Boston: Houghton Mifflin, 1980.

Поступила 02.11.95

УДК 575+612.6.05

*Г.В.Черепнев, З.Р.Зулкарнеева*

## НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ НА УРОВНЕ ГЕНОМА: ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ

*Кафедра клинической иммунологии и аллергологии (зав. — доц. В.И.ЦИБУЛЬКИНА)  
Казанского государственного медицинского университета, отделение социально-психологической помощи  
(зав. — З.Р.ЗУЛКАРНЕЕВА) Казанской городской психоневрологической больницы им. В.М.Бехтерева*

**Р е ф е р а т.** Кратко рассматриваются механизмы контроля генетического гомеостаза нейронов и их роль в этиопатогенезе некоторых нейродегенеративных, психических заболеваний и старения. С целью возможной профилактики и (или) компенсации указанных нарушений предлагается фармакологически модулировать активность систем, обеспечивающих стабильность генома клетки. Приведены экспериментальные данные, предварительно обосновывающие сформулированный подход. Продемонстрирована способность некоторых пиримидиновых производных усиливать зависимый от ДНК полимеразы  $\beta$  репаративный синтез ДНК.

*Г.В.Черепнев, З.Р.Зулкарнеева*

### НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ ГЕНОМ ДЭРӨЖӨСЕПӘӨ: ТЕОРЕТИК НИГЕЗЛӘР ҺӘМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬ АЛШАРТЛАР

Нейроннарның генетик гомеостазын тикшерү механизмнары һәм аларның кайбер нейродегенератив, психик авырулар һәм картаю процессларында тоткан роле турында кыскача күзәтмә бирелә.

Күрсәтелгән тайпылышларны профилактикалау яки компенсацияләү өчен күзәнәкләр геномы тотрыккалыгыгын тәэмин итүче системаларның активлылыгын фар-

макологик модульләштерү тәкъдим ителә. Шушы ысулларны нигезләүче эксперименталь нәтижеләр китеп-реалган. ДНК синтезын көчәйтүдә катнашучы кайбер пиримидин чыгарылмаларның сәләте күрсәтелгән.

*G. V. Cherepnev, Z. R. Zulkarneeva*

### NEUROREHABILITATION ON THE GENOME LEVEL: THEORETICAL PRINCIPLES AND EXPERIMENTAL PREREQUISITES

Control mechanisms of genetic homeostasis of neurons and their role in etiopathogenesis of some neurodegenerative and psychic diseases and ageing are briefly discussed. Pharmacological modulation of the systems' activity providing stability of cell genome is suggested for the purpose of possible prophylaxis and/or compensation of the above mentioned disorders. Experimental data pre-substantiating the formulated approach are given. The ability of some pyrimidine derivatives to enhance the reparative synthesis of DNA depending on polymerase  $\beta$  DNA is shown.

Известно, что иммунный надзор за генетическим постоянством клеток не распространяется на мозг. Положение усугуб-

яется рядом физиологических особенностей метаболизма нейронов, которые делают вероятность повреждения ДНК этих клеток выше, чем в других тканях [3]. Например, в дифференцирующихся и неделящихся нейронах повреждения ДНК накапливаются как функция возраста, поскольку продолжительность жизни указанных клеток немногим уступает таковой для целостного организма [8]. Ввиду исключительной интенсивности тканевого дыхания в мозге уровень повреждения ДНК нейронов свободными радикалами может быть также повышен [3].

Генетическая стабильность нервной клетки остается очевидным условием ее адекватного функционирования. Поддержание этой стабильности в отсутствие системного иммунного контроля, по видимому, целиком возлагается на автономные внутриклеточные механизмы. В их числе система репарации ДНК, рассматриваемая как своего рода аналог аппарата иммунитета на молекулярном уровне [5]. Система репарации ДНК обеспечивает стабильность точного генома, восстанавливая повреждения ДНК, возникающие спонтанно в результате нормальной жизнедеятельности организма и индуцированные при действии мутагенов физической, химической и биологической природы. Снижение ДНК репаративного потенциала наряду с различными повреждениями ДНК и мутациями присутствует у ряда нейродегенеративных, психических заболеваний и старению (таблица).

**Нестабильность генома при некоторых психических и нейродегенеративных заболеваниях**

Заболевание	Дефект	Литературный источник
Хроническая шизофрения	Трисомия 5q	[13]
Шизофрения	Хромосомы	
Синдром Марфана	Ингибция репаративного синтеза ДНК	[6]
Синдром Кокаина	Ингибция репаративного синтеза ДНК	[6]
Синдром Альцгеймера	Дефицит репарации активных генов	[7]
	Точковые мутации в гене белкового предшественника $\beta$ амилоида	[8]

Потенциальная этиологическая роль об наруженных генетических нарушений активно дискутируется.

В аспекте нейрореабилитации теоретически непротиворечивой выглядит попытка фармакологической профилактики и (или) коррекции повреждений ДНК нейронов за счет модуляции естественных механизмов генетического гомеостаза. Физиологически обоснованным представляется использование пиримидиновых производных, поскольку соединения этой группы структурно

близки к естественным метаболитам нуклеинового обмена, проникают через гематоэнцефалический барьер и обладают клинически подтвержденной анксиолитической, антидепрессивной и ноотропной активностью [2,3].

Объект исследования — новый оригинальный препарат из группы пиримидиновых производных *ксимедон*, который синтезирован в ИОФХ им. академика А.Е.Арбузова (Казань) и разрешен к клиническому применению как средство, стимулирующее регенерацию клеток. Ксимедон обладает радиопротекторной и антимуtagenной активностью.

В работе предпринята попытка экспериментально обосновать влияние ксимедона на некоторые системы контроля генетической стабильности клетки. Для анализа были выбраны два следующих феномена, значимость которых для нейронов подтверждается рядом авторов: 1) репаративный синтез ДНК [4], 2) активность ДНК полимеразы  $\beta$  [12]. Учитывая предварительный характер экспериментов, клеточную универсальность анализируемых феноменов и трудности выделения (культивирования) нейронов *in vitro*, в качестве тест объекта были выбраны лимфоциты линейных мышей. Дополнительными предпосылками явились сходство рецепторно-антигенного фенотипа лимфоцитов и нейронов и наличие двусторонних регуляторных связей между иммунной и нервной системами.

Общую фракцию лимфоцитов выделяли из суспензии клеток селезенки мышей линии СВА  $\times$  С<sub>57</sub>В1 центрифугированием в градиенте плотности фикола верографина. Лимфоциты инкубировали в среде 199, содержащей 5% эмбриональной телячьей сыворотки.

Репаративный синтез ДНК, отражающий уровень эксцизионной репарации, оценивали в соответствии с протоколом [1], включение <sup>3</sup>H тимидина в ДНК лимфоцитов определяли прямым жидкостным сцинтилляционным счетом радиоактивности. В качестве селективного ингибитора ДНК полимеразы  $\beta$  применяли 2',3' дидезокситимидин.

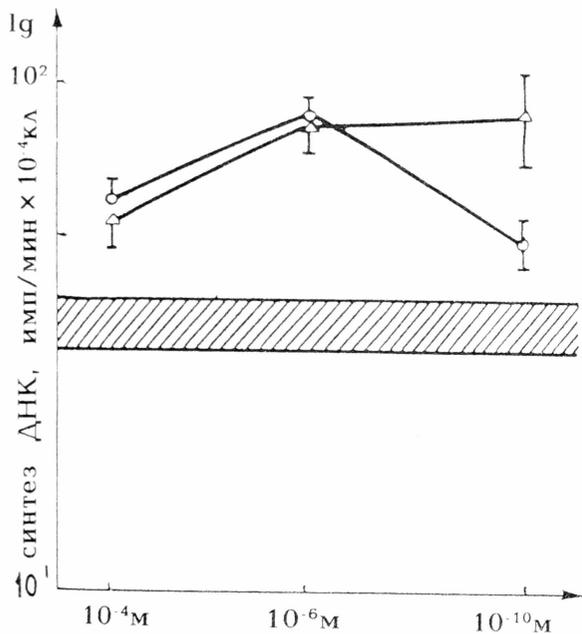
Референс препаратами явились известный антимуtagen парааминобензойная кислота [7] и широко применявшийся в отечественной практике 6 метилурацил.

Статистическую обработку результатов проводили по критерию Стьюдента.

В неделящихся нервных клетках синтез ДНК, протекающий в процессе коррекции повреждений ДНК, именуют внеплановым, или репаративным [9]. В нейронах, также как и в лимфоцитах, определяется спонтанный уровень репаративного синтеза ДНК [4]. Сложность непосредственного анализа генетического аппарата нейронов, особенно в клинических исследованиях, часто застав-

ают обращаться к лимфоцитам как наиболее доступной модели [4].

Результаты оценки влияния ксимедона и антимутагена парааминобензойной кислоты на спонтанный уровень репаративного синтеза ДНК в лимфоцитах ливейных мышей представлен на рис. 1. Препараты усиливали репаративный синтез ДНК, проявляя наибольший эффект в концентрации  $10^{-6}M$ . Аналогичным действием обладал интерферон, который активировал репаративный синтез ДНК в лимфоцитах с ингибированной репарацией у больных с синдромом Марфана [4]. Метадон, используемый для терапии героиновой наркомании, при длительном назначении также восстанавливал репаративный синтез ДНК и нормализовал уровень хромосомных aberrаций [10].



- ксимедон
- △ пара-аминобензойная кислота
- ▨ спонтанный уровень репаративного синтеза ДНК

Рис. 1. Влияние ксимедона и парааминобензойной кислоты на репаративный синтез ДНК в лимфоцитах мышей линии СВА × С<sub>57</sub>В1

Имеются сообщения о наличии в ткани мозга значительного уровня активности ДНК полимеразы β [12], которая является ферментом репарации ДНК нейронов [15]. Для изучения механизмов, опосредующих ксимедонзависимое усиление репаративного синтеза ДНК, и исследования потенциальной связи этого феномена с активностью ДНК полимеразы β был применен

ингибиторный анализ. В качестве соединения, избирательно подавляющего ДНК полимеразу, использовали 2',3' дидезокситимидин (ddT), который присутствовал в среде инкубации лимфоцитов, предварительно обработанных тестируемыми соединениями. Ксимедон и метилурацил в концентрации  $10^{-6}M$  достоверно усиливали репаративный синтез в лимфоцитах (рис. 2). Пост-обработка клеток отменяла этот эффект, редуцируя синтез до исходного уровня, что свидетельствует об участии ДНК полимеразы β в реализации генетических эффектов исследуемых препаратов.

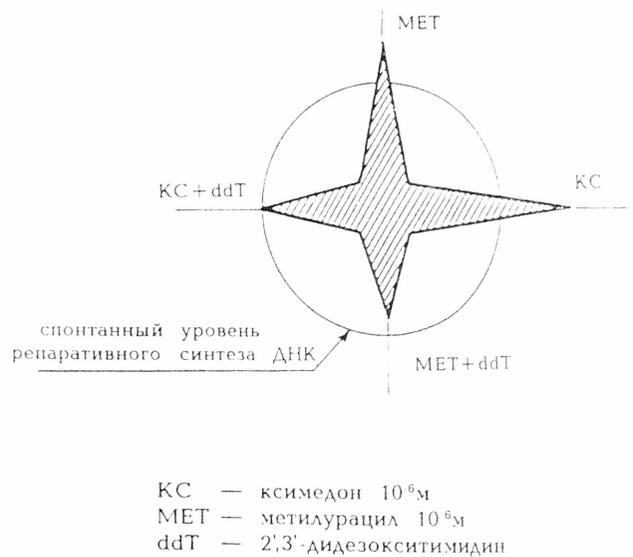


Рис. 2. Ингибитор ДНК полимеразы β 2',3' дидезокситимидин отменяет ксимедонпосредованное усиление репаративного синтеза ДНК

Таким образом, ксимедон, метилурацил и антимутаген парааминобензойная кислота усиливали репаративный синтез ДНК в лимфоцитах ливейных мышей. Действие пиримидиновых производных было опосредовано ферментом репарации ДНК полимеразы β. Полученные результаты позволяют рекомендовать продолжить изучение ксимедона в культуре нейронов и в перспективе рассматривать производные пиримидина как возможные препараты для профилактики и (или) коррекции нестабильности генома при нервно-психических заболеваниях. Кроме того, ксимедон потенциально может оказаться полезным в качестве герпротекторного средства, ибо процесс старения ассоциирован со значительным снижением ДНК репаративного потенциала нейронов [13].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Беляцкий Г.А., Будунова И.В. Тестирование химических соединений на предполагаемую канцерогенную активность по реакции репаративного синтеза ДНК в культуре клеток. Метод. рекомендации /МЗ СССР. — М., 1982. — 21 с.
2. Каркищенко Н.И., Хайтин М.И. и др. Основы клинической фармакологии. Пиримидины. — Ростов н/Д., 1985. — 131 с.
3. Прототипный препарат: Пат. ФРГ. Заявка 3513391, МКП А61. 1985.
4. Чехова В.В., Засухина Г.Д. Стимуляция интерфероном репаративного синтеза ДНК в клетках человека с ингибированной системой репарации // Докл. АН СССР. — 1989 — Т. 309. — С. 1238—1240.
5. Bohr V., Evans M. et al. Biology of Disease: DNA Repair and its Pathogenetic Implications // Lab. Invest. — 1989. — Vol. 61, № 2. — P. 143—161.
6. Editorial. Split verdict on schizophrenia // Nature Genetics. — 1992. — Vol. 1, № 4. — P. 231—232.
7. Hartman Ph., Shankel D. Antimutagens and anticarcinogens. A survey of putative intersector molecules // Environ. Mol. Mutagenesis. — 1990 — Vol. 15 — P. 145—182.
8. Korr H. Advances in Anatomical and Embryological Cell Biology. — Berlin: Springer Verlag. — 1980. — Vol. 61.

9. Korr H., Schultz B. Unscheduled DNA synthesis in various types of cells of the mouse brain in vivo // Exp. Brain Res. — 1989 — Vol. 74 — P. 573—578.

10. Madden J., Falek A. et al. Effects of opiates and demographic factors on DNA repair synthesis in human leukocytes // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1979 — Vol. 76 No. 11. — P. 5769—5773.

11. Sherrington R., Brynjolfsson J. et al. Localization of susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5 // Nature. — 1988. — Vol. 333, № 6195. — P. 164—167.

12. Subba Rao K., Subba Rao K.V. Increased DNA polymerase activity in different regions of aging rat brain // Biochem. Int. — 1984. — Vol. 9. — P. 391—397.

13. Subba Rao K., Loeb L. DNA damage and repair in brain: relationship to aging // Mutat. Res. — 1992. — Vol. 275. — P. 317—329.

14. Subrahmanyam K., Subba Rao K. Ultraviolet light induced unscheduled DNA synthesis in isolated neurons of rat brain of different ages // Mech. Ageing. Dev. — 1991. — Vol. 57. — P. 283—291.

15. Waser J., Hubscher V. et al. DNA polymerase from brain neurons is a repair enzyme // Eur. J. Biochem. — 1979. — Vol. 97. — P. 361—368.

Получено 17.08.94.

УДК 612.6.054.616—056.7+616.8—089+575

М.Ф.Исмагилов, Ф.А.Хабиров, В.И.Приймак, Р.З.Абашев

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ВЕРТЕБРОГЕННЫХ ЛОКАЛЬНЫХ МЫШЕЧНЫХ ГИПЕРТОНУСОВ ПОСТИЗОМЕТРИЧЕСКОЙ РЕЛАКСАЦИЕЙ И ФАСЦИОТОМИЕЙ

Кафедра невропатологии, нейрохирургии и медицинской генетики (зав. — проф. М.Ф.Исмагилов) Казанского государственного медицинского университета, Проблемная лаборатория реабилитации (зав. — проф. Ф.А.ХАБИРОВ) Научно-исследовательского центра Татарстана "Восстановительная травматология и ортопедия", Республиканский медицинский диагностический центр (гл. врач — Р.З.АБАШЕВ), Минздрав РТ

**Резюме.** Представлены данные клинического анализа, дополненного катamnестическими исследованиями вертеброгенных больных с функциональными (алгическими) и органическими (триггерными) зонами нейромиофиброза. Показано, что лечение пациентов с мышечными синдромами должно быть дифференцированным: при мышечно-тонических (алгических) синдромах наиболее эффективен метод постизометрической релаксации, а при миодистрофических (триггерных) синдромах — метод фасциотомии.

М.Ф.Исмагилов, Ф.А.Хабиров, В.И.Приймак, Р.З.Абашев

УМЫРТКА МУСКУЛААРЫ ГИПЕРТОНУСААРЫН ИЗОМЕТРИК РЕЛАКСАЦИЯ ҺӘМ ФАСЦИЯНЕ ӨЗҮ БЫСУАЫ БЕЛӘН ДӘВАЛАУ НӘТИЖӘЛӘРЕ

Умырткаларында функциональ һәм органик нейромиофиброз зонасы булган авыруларны катamnестик тикшерүләрдә белән тудырылган клиник анализ күрсәткәнчә, мускул синдромы авыруларны дөвалау ысуллары бәднәргә тиеш мускул тонусы синдромы өчен изометрик релаксация иң нәтижәле санала, ә миодистрофия синдромы очрагында — фасцияне өзү файдалы.

M.F. Ismagilov, F.A. Khabirov, V.I. Priymak, R.Z. Abashev

## THE RESULTS OF TREATMENT OF VERTEBROGENIC LOCAL MUSCULAR HYPERTENSION USING POSTISOMETRIC RELAXATION AND FASCIOTOMY

Data on the clinical analysis, supplemented with catamnestic research of vertebrogenic patients with functional (algical) and organic (trigger) zones of neuromiofibrosis are given. It is demonstrated, that treatment of patients with muscular syndromes must be individual: in muscular tonic (algical) syndromes method of postisometric relaxation, and in miodystrophic (trigger) syndromes method of fasciotomy are the most effective.

Алгические триггерные пункты, или локальные мышечные гипертонусы, описаны при вертеброгенных заболеваниях в зонах, иннервационно связанных с поврежденными двигательными сегментами [4]. На начальных этапах заболевания, а также при его обратном развитии можно говорить о функциональной (или алгической) стадии