

А.А. Ослопова, А.М. Карпов, В.Н. Ослопов

СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Республиканская психиатрическая больница МЗ РТ, г. Казань,
Казанская государственная медицинская академия,
Казанский государственный медицинский университет

Реферат. При обследовании 216 больных шизофренией выявлено существенное различие в амплитуде колебаний абсолютных значений Na^+/Li^+ -противотранспорта во времени (вариабельность скорости Na^+/Li^+ -противотранспорта), имеющее значение σ , равное 73,5, в то время как у здоровых людей и у больных различными соматическими заболеваниями, даже с биполярным расстройством, эта вариабельность составляет 13,5—15,7. Вариабельность Na^+/Li^+ -противотранспорта не менялась под влиянием проводимой терапии, присутствуя в одинаковой мере у больных шизофренией как в периоды обострений, так и ремиссий. Обнаруженное 5-кратное увеличение проницаемости клеточных мембран по Na^+/Li^+ -противотранспорту, вероятно, является специфическим (патогномоничным) признаком шизофрении.

А.А.Ослопова, А.М.Карпов, В.Н.Ослопов

ШИЗОФРЕНИЯ БЕЛӘН АЫРУЧЫЛАРДА ТУКЫМА
МЕМБРАНАЛАРЫНЫҢ ТОРЫШЫ

Шизофрения белән авыручы 216 кешене тикшергәндә вакытта транспортка каршы — Na^+/Li^+ абсолют кыйммәте тирбәнүләр амплитудасында күп кенә аерымлык булуы ачыкланган (транспортка каршы — Na^+/Li^+ нең вариабель тизлегә). Ул 73,5 кә тигез булган с кыйммәткә ия. Сәламәт кешеләрдә һәм төрле соматик чирләр кешеләрдә, хәтта аларда биполяр тайпылышлар булганда да, бу вариабельлек 13,5 — 15,7 тәшкил итә. Транспортка каршы — Na^+/Li^+ вариабельлек, шизофрения белән авыручылар чире көчәеп киткәндә дә һәм ремиссия вакытында да бер үк төрле булып, дөваләү тәэсирендә үзгәрмәгән транспортка каршы — Na^+/Li^+ буенча тукума мембраналарына үтеп керүне 5 мәртәбә арттыру табылу шизофрениенң махсус (патогномоник) билгесе булып торадыр.

А.А. Ослопова, А.М. Карпов, В.Н. Ослопов

CELL MEMBRANE STATE IN
SCHIZOPHRENIC PATIENTS

When investigating 216 schizophrenic patients a significant difference has been revealed in oscillation amplitude in absolute values of Na^+/Li^+ countertransport at a period of time (speed variability of Na^+/Li^+ countertransport), and having value σ equal to 73.5, though in healthy people and people with different somatic diseases (even with bipolar disturbance) this variability is 13.5—15.7. Na^+/Li^+ countertransport variability had not been changed because of the therapy, being present at the same level in schizophrenic patients both in acute periods and in the periods of remission. Discovered 5-fold increase of cell membrane permeability in Na^+/Li^+ countertransport is probably aspecific (pathognomonic) sign of schizophrenia.

В работе изучено состояние клеточных мембран при одном из наиболее распространенных заболеваний “большой” психиатрии — шизофрении. Данная нозология протекает с психотическими симптомами, значительно нарушающими поведение больного, восприятие им окружающей действительности, изменяющими его мышление и эмоциональные реакции. У этого заболевания отсутствуют патогномоничные симптомы, и диагноз выставляется по диагностическим критериям DSM-IV [2, 6].

Обращение к изучению состояния клеточных мембран обусловлено несколькими предпосылками. Во-первых, мембраны являются основополагающими компонентами жизнедеятельности организма. Основным свойством биологических мембран служит полупроницаемость, т.е. способность пропускать одни вещества и задерживать другие [1, 11]. Трансмембранная проницаемость поддерживает оптимальное содержание в клетке ионов, субстратов, ферментов и других веществ. Одним из путей реализации мембранной полупроницаемости является облегченная диффузия, при которой транспорт веществ осуществляется с участием особых систем (Na^+/Na^+ , Na^+/H^+ , Na^+/Li^+ -обменники), способствующих прохождению веществ через двухслойную липидную оболочку мембраны (каналы и /или белки-переносчики) без затрат энергии [1, 12, 39].

Во-вторых, в Казани на кафедре пропедевтики внутренних болезней медицинского университета накоплен большой (15-летний) опыт изучения скорости Na^+/Li^+ -противотранспорта (НЛП) в мембране эритроцита под руководством одного из авторов этой статьи. За это время было обследовано около 2 тысяч лиц с различной патологией внутренних органов. Инициированные мембранной концепцией гипертонической болезни Ю.В.Постнова [9, 10], эти исследования

продemonстрировали свою значимость в диагностическом, прогностическом и лечебном аспектах при многих заболеваниях. Важно отметить, что значимыми оказывались не средние величины скорости НЛП при этих заболеваниях, а данные квартильного анализа определения этого признака (В.Н.Ослопов, 1995). Это позволило сформулировать представление о мембранных основах патологии человека. При этом получены данные, позволившие в известной мере объединить и объяснить противоречивые результаты исследований НЛП при различной патологии, выполненных в разных регионах мира. Важным представляется влияние генетического фона русско-татарской популяции (европеоидного и монголоидного компонентов).

Итак, оценка состояния клеточных мембран проводилась посредством изучения скорости НЛП в мембране эритроцита. Следует отметить, что методика ее определения была разработана именно в психиатрической клинике. Первые публикации на этот счет исходили из Research Department, Illinois State Psychiatric Institute, Chicago and Department of Psychiatry, the University of Chicago (G. Pandey) and Harvard Medical School, Boston (D. Tosteson), 1977—1979 [31, 32, 33].

В 1980 г. в New England Journal of Medicine M. Canessa и D. Tosteson, сотрудница отдела физиологии и медицины Гарвардской медицинской школы в Бостоне, опубликовали окончательный вариант определения скорости НЛП в мембране эритроцита, который используется во всем мире. Эта методика исходно предназначалась для изучения транспорта Li^+ в клетке в дополнение к исследованиям по оценке статических соотношений Li^+ внутри и вне клетки для оптимизации лечения солями лития маниакально-депрессивного психоза [18, 19]. Однако все попытки поиска корреляций между индивидуальными особенностями скорости НЛП и избирательной эффективностью солей лития в лечении и профилактике маниакально-депрессивного психоза оказались безрезультатными. Впрочем, в процессе этих исследований был найден факт снижения скорости НЛП у больных с аффективным биполярным расстройством в сравнении с нормальным контролем [21, 22, 26, 30, 32, 33]. Как ни странно, исследований скорости НЛП при другом эндогенном психозе — шизофрении практически не проводилось.

Долгое время считалось, что скорость НЛП является “жестким” генетически детерминиро-

ванным признаком, достигающим своего окончательного значения к 4—7 дням жизни, составляя для большинства этнических групп, в первую очередь для кавказоидов, $0,225 \pm \pm 0,018$ мкмоль Li^+ /л клеток в час и несколько меньше для негроидов (Hardman T.C., Croft P., Barlow R., 1995; Hardman T.C., Dubrey S.W., Soni S. et al., 1995).

Adragna N. et al., [15], Ibsen K. et al., [25], Kagamimori S. et al., [26] Erdmann E., Beuckelmann D., [20], А.О.Елисеев и соавт., 1989 [3, 4] показали, что НЛП является стабильным на протяжении длительного периода у конкретного индивидуума и не меняется под влиянием гипотензивной терапии диуретиками, антагонистами кальция, бета- и альфа-блокаторами, альфа-2-агонистами центрального действия, нитратами и ингибиторами АПФ, а также под влиянием комбинированной терапии. По данным Ю.В.Постнова (1983), этот показатель “стабилен, находится под генетическим контролем и не зависит ни от возраста, ни от пола, как у SHR, так и у человека... и остается неизменным как при введении больших доз минералокортикоидов, так и после адреналэктомии”. Однако есть данные, полученные как в эпидемиологическом, так и в клиническом исследовании, опровергающие неизменность показателя НЛП. Так, Trevisan M. et al. в 1982 г. в своем эпидемиологическом исследовании на 508 индивидах, 255 из которых имели артериальную гипертензию, показали, что длительное диетическое вмешательство с сокращением потребления натрия приводило к снижению НЛП у больных гипертонической болезнью [37]. По данным А.О.Елисеева, процедура экстракорпорального очищения крови изменяет скорость НЛП в эритроцитах при ее измерении непосредственно после процедуры: гемосорбция с угольным гемосорбентом на 28,6% увеличивала скорость НЛП, плазмаферез снижал НЛП, а перекрестная инкубация эритроцитов восстанавливала НЛП до исходных величин [3, 4]. В 1991 г. H. Messer et al. установили, что острые изменения НЛП индуцируют аферез липопротеинов низкой плотности [27].

В популяционном исследовании, проведенном Hunt S.C. et al., были получены данные о значительной корреляции скорости НЛП с абсолютными значениями общего холестерина плазмы, триглицеридами, холестерином липопротеинов высокой плотности и индексом массы тела у здоровых людей ($n=906$). Эта

корреляция характеризовалась прямо пропорциональной зависимостью — чем выше были изучаемые показатели (индекс массы тела, уровень общего холестерина плазмы), тем более интенсивно возрастала и скорость НЛП у обследуемых субъектов. Эти же участники исследования при повторном обследовании через 2,5 года сохраняли наблюдаемые ранее зависимости: корреляции НЛП с липопротеинами высокой плотности ($r = -0,11; p < 0,01$) и индексом массы тела ($r = 0,24; p < 0,0001$), причем увеличение содержания триглицеридов, общего холестерина, индекса массы тела существенно коррелировало с повышением НЛП (соответственно $r = 0,23$, $r = 0,19$, $r = 0,21$) [24].

В исследовании S.L. Can, T.N. Thomas et al. (1991) было обнаружено, что после противосклеротического лечения больных с различными формами гиперлипидемий отмечалось снижение показателей НЛП [16, 17].

На состояние НЛП системы влияет движение холестерина через мембрану, включая его неправильное распределение, при этом частицы холестерина, входящие в структуру мембраны, могут индуцировать активность НЛП [28, 29].

Спорным является вопрос о возрастных особенностях активности НЛП системы. W. Greil, J. Duhm et al. [21], Ю.В. Постнов [7, 8] обращают внимание на то, что среди пожилых людей высокие скорости НЛП встречаются реже. S.T. Turner et al. при обследовании 1132 жителей Рочестера не обнаружили влияния возраста у обоих полов на активность этой транспортной системы [38].

Отмечено различие в активности противотранспорта в промежутке между 9.00 и 21.00 часами у здоровых людей. Возможно, что подобные колебания связаны с динамикой эндокринного фона. С.Л. Adebayo et al. выявили, что скорость НЛП была наивысшей ($345 \pm 0,05$ мкмоль Li/л клеток в час) в полдень и значительно большей, чем утром, — $291 \pm 0,35$ мкмоль Li/л клеток в час ($p < 0,05$). Значение вечером ($316 \pm 0,042$ мкмоль Li/л клеток в час) было меньше, чем в полдень ($p < 0,05$), но выше утреннего ($p < 0,05$). Изменения скорости НЛП не коррелировали с уровнями кортизола, альдостерона плазмы, но имелась связь скорости противотранспорта с активностью ренина плазмы, особенно с полуденным и утренним уровнями [13, 14].

Представляется интересным изучение активности НЛП системы у женщин, позволяющее проследить влияние половых гормонов на ее

активность. Так, у здоровых женщин с регулярным менструальным циклом скорость НЛП составляла $176 \pm 0,17$ мкмоль Li/л клеток в час в средней фазе, $192 \pm 0,016$ мкмоль Li/л клеток в час ($p < 0,03$) в менструальной фазе и $203 \pm 0,018$ мкмоль Li/л клеток в час ($p < 0,03$) в лютеиновой фазе. Корреляционным анализом выявлено влияние прогестерона на НЛП в лютеиновой фазе менструального цикла [14].

Средние показатели НЛП через мембрану эритроцита также повышаются с 20-й недели беременности, достигая максимальных значений на поздних сроках — $310 \pm 0,05$ мкмоль Li/л клеток в час в сравнении с таковыми у небеременных — $210 \pm 0,01$ мкмоль Li/л клеток в час ($p < 0,05$), возвращаясь к исходным значениям после родов [40].

Таким образом, в настоящее время скорость НЛП через мембрану эритроцита признана в определенных пределах вариabельным биологическим признаком, изменение которого может отражать изменение работы белков клеточной мембраны, что дает основание считать активность НЛП системы индикатором структурно-функционального состояния клеточной мембраны.

В последнее время все большее значение приобретает изучение вариabельности определенных биологических признаков — суточного сердечного ритма (Galinier M., 2000), артериального давления, QT-интервала ЭКГ (Макарычева О.В. и соавт., 1998; Остроумова О.Д., 2000), которой придается не меньшее значение, чем исследованию этих признаков как таковых. Вариabельность же скорости НЛП у здоровых, у больных различными соматическими заболеваниями и у лиц, страдающих психическими расстройствами, в сравнительном аспекте не изучалась. В то же время в лаборатории клеточных мембран кафедры пропедевтики внутренних болезней КГМУ за 15-летний период накоплен материал по исследованию скорости НЛП у большого числа людей — около 2 тысяч человек с различной соматической патологией (психически здоровых). Многие из этих людей наблюдались в динамике.

Цель исследования — изучить вариabельность скорости НЛП у больных шизофренией в сравнении с вариabельностью скорости НЛП у здоровых людей, больных различными соматическими заболеваниями и у больных с биполярным аффективным расстройством для использования этого показателя в диагностическом и дифференциально-диагностическом аспектах.

Нами была исследована скорость НЛП у 216 больных с различными формами шизофрении и у 10 больных с биполярным аффективным расстройством, находившихся на лечении и стационарной экспертизе в Республиканской психиатрической больнице МЗ РТ. В группу сравнения вошли 57 здоровых людей, 320 больных различными соматическими заболеваниями (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения, острый инфаркт миокарда, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, пневмония, острые и хронические гепатиты, псориаз, синдромы вегетативной дисфункции, рассеянный склероз, бронхиальная астма). Эти сведения были взяты из базы данных лаборатории клеточных мембран кафедры пропедевтики внутренних болезней КГМУ, накопленных с 1987 по 2003 г. при наблюдении за больными с соответствующей патологией.

Из 216 обследованных больных шизофренией (женщин — 64, мужчин — 152) 195 человек получали фармакотерапию, соответствующую их психопатологическим проявлениям, включавшую нейролептики различных классов, транквилизаторы, антидепрессанты, корректоры побочных эффектов нейролептиков, стимуляторы, тимолептики. Группа, состоявшая из 21 человека, страдающего шизофренией, на момент исследования находилась на психиатрической экспертизе и лечения не получала. Среди мужчин диагноз параноидной шизофрении непрерывно-прогредиентного типа течения (F20.00) имели 129 (84,76%) человек, параноидной шизофрении приступообразно-прогредиентного типа течения (F20.x1, F20.x2) — 7 (4,52%), пропшизофрении (F20.8xx8) — 5 (3,67%), шизотипического расстройства (F21.) — 6 (3,86%). Простая форма шизофрении (F20.6) была у 4 (2,54%) человек, гебоидная (F20.1) — у одного (0,65%).

Среди женщин распределение по диагнозу было следующим. Параноидная форма шизофрении непрерывно-прогредиентного типа течения (F20.00) определялась у 43 (79,6%) человек, шизофрения приступообразно-прогредиентного типа (F20.x1, F20.x2) — у 6 (11,1%), пропшизофрения (F20.8xx8) — у одной (1,85%), шизотипическое расстройство (F21.) — у 3 (5,56%) простая форма шизофрении (F20.6) — у одной (1,85%).

Наблюдение за обследованными продолжалось 3 года.

Скорость НЛП через мембрану эритроцита изучали у всех больных от 2 до 8 раз с различными временными интервалами. Эти исследования проводились осенью, весной и зимой и выполнялись с участием одного и того же исполнителя — старшего лаборанта кафедры пропедевтики внутренних болезней КГМУ Л.И. Капраловой (которой были выполнены и все предыдущие в течение 15 лет исследования у 2 тысяч больных с соматической патологией). При исследованиях использовалась современная прецизионная аппаратура: лабораторный комплекс “Labsystems”, рефрижераторная центрифуга, реактивы фирм “Serva”, “Sigma”, “BDH”, тридистиллированная (деионизированная) вода. Точность метода атомной абсорбционной спектрофотометрии, проводимой в г.Казани на отечественном СА-445, сравнивали с аналогичной, выполняемой в г.Москве в лаборатории Ю.В.Постнова на японском атомном абсорбционном фотометре АА-855. Это стало предметом рационализаторского предложения №666/27 от 15.04.88 (КГМУ).

Метод определения максимальной скорости НЛП в мембране эритроцита заключается в измерении обмена внутриклеточного лития в загруженных этим ионом эритроцитах на внеклеточный натрий из среды инкубации. Для этого натрий замещали в эритроцитах на литий путем прединкубации (в течение 3 часов) в среде, содержащей изотоническую концентрацию LiCl при блокированной убаином $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ фазе. О скорости $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -обмена судили по разности выхода лития (через 60 минут после инкубации) в среду, содержащую изотоническую концентрацию NaCl, и в среду, содержащую изотоническую смесь хлорида магния и сахарозы. Кинетику выхода из клеток лития регистрировали методом атомной абсорбционной спектрофотометрии в эмиссионном режиме. Вычисление конечного результата — максимальной скорости НЛП (V) в микромолях Li на 1 литр клеток в час определяли как разность между концентрациями лития в среде, богатой натрием (A Na^+), и в среде, свободной от натрия (A Mg^{2+}), через 60 минут инкубации по формуле:

$V = (A \text{Na}^+ - A \text{Mg}^{2+}) \times K$, где K (коэффициент) = 33.

Статистическую обработку результатов производили под руководством заведующего кафедрой математической статистики КГУ, проф. И.Н. Володина и доцента кафедры теоретической кибернетики КГУ Ф.И. Салимова.

Результаты исследования представлены в виде вариабельности скорости НЛП в величинах

среднего квадратичного отклонения σ (значения дисперсии) у здоровых, больных различной соматической патологией и у страдающих эндогенными психозами в табл. 1.

Таблица 1
Вариабельность скорости НЛП (значения дисперсии) в различных диагностических группах

Группы	Контингент обследованных	Значение σ
1-я	Здоровые	13,5
2-я	Лица с соматической патологией	15,7
3-я	Лица с биполярным аффективным расстройством	14,72
4-я	Лица, страдающие пизофренией	73,5

Как видно из табл. 1, показатель вариабельности скорости НЛП у представителей первых трех групп колебался в интервале абсолютных значений от 13,5 до 15,7. В то же время у больных шизофренией данный показатель был примерно в 5 раз больше (73,5).

Достоверность различий между вариабельностями НЛП у больных шизофренией и представителей других групп очень высока ($p < 0,000001$).

Кроме определения вариабельности, были подсчитаны коэффициенты корреляции (r) между значениями дисперсии (σ) НЛП у страдающих шизофренией, и у лиц, представляющих три первые группы обследованных (табл. 2).

Таблица 2
Коэффициенты корреляции между значениями дисперсии НЛП в различных диагностических группах

Группы	Контингент обследованных	Значение r
1-я	Здоровые	0,995
2-я	Лица с соматической патологией	0,97
3-я	Лица с биполярным аффективным расстройством	0,92
4-я	Лица, страдающие пизофренией	0,67

Из табл. 2 видно, что r практически не различается у лиц, относящихся к первым трем группам и приближается к 1. Существенно меньшее значение имеет коэффициент корреляции у больных шизофренией ($r = 0,67$). Достоверность различий между этими показателями также высока ($p < 0,00002$).

Нами обнаружен факт очень высокой степени вариабельности значений НЛП у больных шизофренией в сравнении с малой

вариабельностью (относительной устойчивостью) скорости НЛП у здоровых, больных различными соматическими заболеваниями и даже у лиц, страдающих биполярным аффективным расстройством. Исследование этого признака у больных шизофренией проводилось как у лиц, получавших нейролептическую терапию, так и у лиц, не получавших по каким-либо причинам соответствующую их психическому состоянию фармакотерапию. Важно отметить, что была обнаружена идентичность вариабельности показателей скорости НЛП у больных шизофренией как на фоне лечения, так и без него.

Следовательно, необычно высокая вариабельность НЛП является характерной чертой, свойственной больным шизофренией. Она характеризует значительную дезорганизацию клеточных мембран у этих больных. С учетом большого опыта наблюдений, проведенных в Казани, а также исходя из литературных данных, можно утверждать что подобное явление не наблюдается ни при какой другой патологии, а проводимая больным фармакотерапия, несмотря на улучшение клинического состояния, не влияет на обнаруженную дезорганизацию клеточных мембран.

Глубинные процессы, происходящие в мембране и вызывающие хаотическое изменение работы переносчиков, остаются неизвестными. Можно лишь предположить, что их природа восходит к существенным изменениям в геноме человека. Обращает на себя внимание тот факт, что при другом эндогенном психозе — биполярном расстройстве — вариабельность показателя НЛП не изменяется, что может свидетельствовать о существенных различиях в генетических детерминантах этих заболеваний.

Нашим данным созвучны результатам, полученным учеными НИИ психического здоровья и Томского научного центра Сибирского отделения РАМН Н.В.Рязанцевой и В.В.Новицким. У 118 больных параноидной и у 22 резидуальной шизофренией авторы обнаружили значительное увеличение доли холестерина и лизофосфатидилхолина в мембране эритроцита, снижение уровня фосфатидилэтаноламина, изменение упорядоченности как интегрального липидного бислоя, так и анулярной липидной фракции, структурную модификацию наружных слоев мембраны, дезорганизацию поверхностной архитектоники и ультраструктуры эритроцитов, снижение их деформируемости и усиление агрегационной способности. Авторы отмечали, что степень выраженности этих изменений практически не зависела от фазы (обострение или

ремиссия) шизофренического процесса. Аналогичный характер нарушений эритроцитов был установлен при обследовании больных параноидной и резидуальной шизофренией, длительное время получавших нейролептическую терапию. Нетрудно заметить, что отмеченные томскими учеными изменения в структурно-метаболическом статусе и в функциональных свойствах эритроцитов при шизофрении по глубине изменений (по сути) совпадают с обнаруженными нами глубокими аномалиями активности НЛП, который относится к разновидности пассивного транспорта ионов — к так называемой облегченной диффузии. Авторы, изучая состояние активного транспорта — $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{АТФазы}$, обнаружили его однонаправленное изменение, а именно снижение.

Таким образом, больным шизофренией свойственно глубокое нарушение функционального состояния клеточных мембран, проявляющееся в 5-кратном увеличении вариабельности скорости НЛП в сравнении с таковым как у здоровых людей, так и у лиц с разнообразной соматической патологией и страдающих биполярным аффективным расстройством. Эта вариабельность не изменяется под влиянием комплексной терапии, приводящей к клиническому улучшению в состоянии больных.

Обнаруженный факт значительной вариабельности скорости НЛП в мембране эритроцита у больных шизофренией имеет значение в диагностическом и дифференциально-диагностическом аспектах. Можно рекомендовать 4—5-кратное исследование скорости НЛП с интервалом в 1-2 недели для случаев с неясной клинической картиной при подозрении на шизофрению, а также для использования в судебно-медицинской практике. Расчетные данные математического анализа позволяют считать, что при попадании в “коридор” абсолютных значений $\text{НЛП} > 4\sigma$ (где σ равна 15) диагноз шизофрении становится весьма вероятным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев А.И. (под ред.) Руководство по гематологии в 3-х томах. — Том 1, 3-е издание. — М., 2002.
2. Дмитриева Т.Б. Клиническая психиатрия / Пер. с англ., перераб. и доп. — М., 1999.
3. Елисеев А.О., Логинов В.А., Кухарчук В.В. // Тер. арх. — 1990. — №9. — С. 83—85.
4. Елисеев А.О. // Кардиология. — 1987. — №8. — С. 107—112.
5. Лакин Г.Ф. Биометрия. 4-е изд. — М., 1990.
6. Макарычева О.В., Васильева Е.Ю., Радзевич Ф.Э., Шпектор Ф.В. // Кардиология. — 1998. — №7. — С. 43—46.
7. Остроумова О.Д. // Русский медицинский журнал. — 2001. — Т. 9. — №18.
8. Тиганов А.С., Снежневский А.В., Орловская Д.Д. и др. Руководство по психиатрии в 2-х томах. — М., 1999.

9. Постнов Ю.В. // Кардиология. — 1993. — №8. — С. 7—15.
10. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. — М., 1987.
11. Улумбеков Ю.А. (под руководством). Гистология. — М., 2001.
12. Фаллер Д.М., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки. / Руководство для врачей. — М., 2003.
13. Adebayo G.L., Gafney P., Felly J. // Alcohol. — 1996. — Vol. 13. — P. 597—602.
14. Adebayo G.L., Gafney P., Sinnot M., Felly J. // Eur. J. Clin. Invest. — 1996. — Vol. 26. — P. 131—135.
15. Adragna N.C., Canessa M.L., Solomon H., Slater E. et al. // Hypertension. — 1982. — Vol. 4. — P. 795—804.
16. Can S.J., Thomas T.H., Laker M.F., Wilkinson R. // J. Hypertens. — 1990. — Vol. 8. — P. 101—106.
17. Can S.J., Thomas T.H., Laker M.F., Wilkinson R. // Atherosclerosis. — 1991. — Vol. 87. — P. 103—108.
18. Canessa M., Adragna N., Solomon H.S. // N. Engl. J. Med. — 1980. — Vol. 305. — P. 1301—1306.
19. Canessa M.L., Tosteson D.C. Determination of sodium — lithium countertransport system of human erythrocyte. — *Experta Medica*, Amsterdam, 1979.
20. Erdmann E., Beuckelmann D. et al. Ouabain — sensitive and insensitive cation transport in normotensives and hypertensives in hypocalcemic states / *Topics in Pathophysiology of Hypertension* / Eds. H. Villarreal, M.P. Sambini. — Boston, 1984. — P. 162—171.
21. Greil W., Becker B.F., Duchm J. // Proc. Internat. *Experta Medica*. — 1979. — P. 209—217.
22. Haas M., Schooler J., Tosteson D.S. // Nature. — 1975. — Vol. 258. — P. 425—427.
23. Hardman T.C., Dubrey S.W., Hafis M. // J. Hum. Hypertens. — 1995. — Vol. 5. — P. 589—596.
24. Hunt S.C., Williams R.R., Ash K.O. // *Cardiovasc. Drug Ther.* — 1990. — Vol. 4. — Suppl. 2. — P. 357—262.
25. Ibsen K.K., Jensen H.E., Wieth J.O., Fender J. // Hypertension. — 1982. — Vol. 4. — P. 703—709.
26. Kagamimori S., Takara M., Nature Y. // *Clin. Exp. Ther.* — 1984. — Vol. A6. — P. 951—960.
27. Messier H. et al. Left Ventricular Hypertrophy as A Major Risk Factor in Hypertension / *Plendil Report*. — Focus on left Ventricular Hypertrophy. / Ab Astra, 1992.
28. Muriana F.L., Montilla C., Villar G. et al. // J. Hypertension. — 1996. — Vol. 14. — P. 443—446.
29. Muriana F.L., Montilla C., Villar G. et al. // *Life — Sci.* — 1996. — Vol. 14. — P. 1945—1949.
30. Pandey G.N., Dorus E., Casper R.C. et al. // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* — 1980. — Vol. 8 (4-6). — P. 547—555.
31. Pandey G.N., Dorus E., Davis J.M. et al. // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 1979. — Vol. 36. — P. 902—908.
32. Pandey G.N., Sarcadi B., Haas M. et al. // *J. Gen. Physiol.* — 1978. — Vol. 72(2). — P. 233—247.
33. Pandey G.N., Javaid J.I., Davis J.M. et al. // *Physiologist.* — 1976. — Vol. 19. — P. 321.
34. Rutherford P.A., Thomas T.H., MacPhail S. // *Eur. J. Clin. Invest.* — 1992. — Vol. 22. — P. 50—54.
35. Trevisan M., Cooper R., Ostrow D., Miller W. et al. // *Clin. Sci.* — 1981. — Vol. 61. — P. 29s—32s.
36. Trevisan M., Ostrow D., Cooper R., Iri K., Sparcs S. et al. // *Clin. Sci.* — 1981. — Vol. 61. — P. 29—32.
37. Trevisan M., Ostrow D., et al. // *Clin. Chim. Acta.* — 1981. — Vol. 116. — P. 319.
38. Turner S.N., Michels V.V. // Hypertension. — 1991. — Vol. 18. — P. 183—190.
39. Wolfersberger H.A. // *J. Exp. Biol.* — 1994. — Vol. 196. — P. 5—7.
40. Yoshimira T., Okazaki T., Suzuki A. // *Nippon Sanka Fujika Gakkai Zasshi.* 1992. — Vol. 44. — P. 153—158.

Поступила 18.02.03.