

ИЗУЧЕНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ ТИПИЧНЫХ НЕЙРОЛЕПТИКОВ НА СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© Евгений Александрович Лебедеко, Татьяна Викторовна Брус,
Алефтина Алексеевна Кравцова, Михаил Сергеевич Некрасов,
Сарнг Саналович Пюрвеев

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург,
Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Евгений Александрович Лебедеко — студент 4 курса, педиатрический факультет.
E-mail: schlaudummkopf@gmail.com

Поступила: 03.02.2021

Одобрена: 11.03.2021

Принята к печати: 24.03.2021

РЕЗЮМЕ: Современные условия жизни человека сопряжены с постоянным влиянием стрессовых воздействий. Доказано, что оно является важным фактором возникновения и прогрессирования различных заболеваний, в том числе психических и психоневрологических патологий. По этой причине неспецифические эффекты психотропных препаратов на сегодняшний день являются важной и актуальной проблемой фармакологии, так как растет частота их применения в связи с увеличением заболеваемости, и как следствие — частота побочных и нежелательных реакций на их прием. Одной из важнейших групп препаратов, применяемых для лечения и купирования психических заболеваний, являются антипсихотики, в частности препараты первого поколения — типичные нейролептики. Они имеют выраженный антипсихотический эффект, однако столь же выражены и специфические побочные эффекты — экстрапирамидные расстройства: нейролептический паркинсонизм, акатазию, а также злокачественный нейролептический синдром, выраженность которых некогда служила индикатором терапевтического эффекта, и которые в достаточной мере изучены. Помимо этих специфических побочных эффектов нейролептики могут обладать и неспецифическим действием на организм. В данной работе была сделана попытка изучить влияние типичных нейролептиков на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную систему, а в первую очередь — на щитовидную железу. В эксперименте на модели острейшего стресса была проведена нейролептическая терапия в высоких дозах продолжительностью 14 дней. В качестве типичного нейролептика применялся галоперидол, а в качестве модели острейшего стресса была выбрана модель «стресса утопления». После окончания терапии провели забор крови для исследования уровня гормонов. Полученные методом иммуноферментного анализа предварительные результаты свидетельствуют об угнетении гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы типичными нейролептиками, что выражается в снижении синтеза и секреции ее гормонов. Эти данные подтверждают тезис авторов, однако нуждаются в дальнейшем изучении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейролептики; щитовидная железа; тироксин; пролактин; стресс.

STUDY OF THE NON-SPECIFIC INFLUENCE OF TYPICAL NEUROLEPTICS ON THE CONDITION OF THE THYROID GLAND

© Evgeny A. Lebedenko, Tatyana V. Brus, Alefina A. Kravtsova,
Mikhail S. Nekrasov, Sarng S. Pyurveev

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Russia, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Evgeniy A. Lebedenko — 4-year student, pediatric faculty. E-mail: schlaudummkopf@gmail.com

Received: 03.02.2021

Revised: 11.03.2021

Accepted: 24.03.2021

ABSTRACT: Modern human conditions are associated with a constant influence of stressful effects. It is proved that it is an important factor in the emergence and progression of various diseases, including mental and psycho-neurological pathologies. In this regard, the nonspecific effects of psychotropic drugs today are an important and urgent problem of pharmacology, since their frequency of use is increasing due to an increase in the incidence, and, as a result, the frequency of adverse and undesirable reactions to their intake. One of the most important groups of drugs used to treat and stop mental illnesses are antipsychotics, in particular first-generation drugs — “typical antipsychotics”. They have a pronounced antipsychotic effect, but specific side effects that are equally pronounced are extrapyramidal disorders: antipsychotic parkinsonism, akathisia, as well as malignant antipsychotic syndrome, the severity of which once served as an indicator of the therapeutic effect, and which have been adequately studied. In addition to these specific side effects, antipsychotics may have a nonspecific effect on the body. In this work, an attempt was made to study the effect of typical antipsychotics on the hypothalamic-pituitary-thyroid system, and primarily on the thyroid gland. In an experiment on an acute stress model, neuroleptic therapy was carried out in high doses for a duration of 14 days. Haloperidol was used as a typical antipsychotic, and the model of “drowning stress” was chosen as a model of acute stress. After the end of therapy, a blood was taken to study the level of hormones. The preliminary results obtained by enzyme-linked immunosorbent assay indicate that typical antipsychotics inhibit the hypothalamic-pituitary-thyroid system, which is reflected in a decrease in the synthesis and secretion of its hormones. These data confirm the thesis of the authors, but need further study.

KEY WORDS: antipsychotics; thyroid; thyroxine; prolactin; stress.

ВВЕДЕНИЕ

В условиях современных крупных городов жизнь человека сопряжена с постоянными стрессорными воздействиями:

- ускоренный темп жизни;
- постоянная загруженность большинства мест общественного посещения;
- стесненность и неорганизованность транспортных и пассажиропотоков;
- часто неудовлетворительное состояние экологических компонентов проживания в мегаполисе:
 - промышленная и транспортная загрязненность воздуха больших городов;
 - низкое качество питьевой воды и продуктов питания;
 - превышение предельно-допустимой концентрации (ПДК) по фактическим уровням вибрации и/или шума, световое загрязнение и т.д. [2, 12, 13].

Доказана роль хронического и острого стресса в качестве основного или индуцирующего фактора в патогенезе большого количества психических и психоневрологических патологий, таких как депрессия, посттравматический синдром, альцгеймерская деменция, шизофрения, тревожные, аффективные, другие психические расстройства [6–8, 15].

Наиболее предметные представления о диатез-стрессовом пути развития разработаны для шизофрении. В литературе рассматривается аффективно-стрессовая модель депрес-

сии. Современные западные исследования указывают на значимость диатез-стрессовых моделей для постстрессовых, тревожных и аффективных расстройств. Для данных расстройств показано, что предшествующие стрессовые события не только повышают заболеваемость, но и обуславливают уязвимость [8, 10].

Психические расстройства — одна из основных проблем здравоохранения. Только депрессия составляет 4,3% общей заболеваемости. Более 260 миллионов человек живет с тревожными расстройствами. Согласно подсчетам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ущерб, который ментальные расстройства нанесут мировой экономике, составит \$16,3 триллиона в период с 2011 по 2030 гг., а депрессия выйдет на первое место в мире среди всех заболеваний, обогнав инфекционные и сердечно-сосудистые [14].

Рост частоты встречаемости психических заболеваний ведет и к росту психофармакологической терапии, что в свою очередь приводит к распространению побочных и нежелательных эффектов от приема психотропных препаратов.

Антипсихотики, или нейролептики, являются одними из основных препаратов, используемых для коррекции психических расстройств.

Антипсихотические препараты, или нейролептики, — психотропные препараты, подавляющие высшую нервную деятельность,

эмоциональное состояние, поведение и способные устранять бред, галлюцинации, другие проявления психоза; при этом они не нарушают сознания, однако подавляют психомоторное возбуждение.

Термин «нейролептики» часто используют как название антипсихотических препаратов первого поколения — так называемых типичных (классических) антипсихотиков. Термин «нейролептики» был предложен в 1967 г., когда разрабатывалась классификация первых психотропных средств, и относился главным образом к препаратам, которые не только имеют выраженное антипсихотическое действие, но и способны часто вызывать характерные для них неврологические (экстрапирамидные) расстройства — нейролептический паркинсонизм, акатизию, дистонические реакции и др. Особенно часто эти побочные эффекты развиваются на фоне приема таких антипсихотических средств, как галоперидол, аминазин и трифтазин, и нередко сопровождаются психическими побочными действиями: депрессия, выраженный страх и тревога, эмоциональная индифферентность [1, 3].

Первоначально даже считалось, что развитие антипсихотического эффекта невозможно без появления экстрапирамидных расстройств, и терапевтический эффект можно соотносить и измерять по выраженности этих неврологических побочных действий. Однако впоследствии появились препараты нового ряда: клозапин, рисперидон, оланзапин, кветиапин, амисульприд, zipразидон, арипипразол и другие, которые вызывают характерные для типичных нейролептиков побочные действия (прежде всего в неврологической сфере) значительно реже. Появление этих препаратов, называемых атипичными антипсихотиками (атипичными нейролептиками), поставило под сомнение сам термин «нейролептики» в его прежнем понимании. Вместо этого термина в отношении данных препаратов часто употребляется термин «антипсихотики».

Помимо характерных побочных эффектов классические нейролептики могут обладать и неспецифическим действием [4, 5]. В данной работе авторы сделали попытку изучить неспецифическое воздействие типичных нейролептиков на функциональное состояние щитовидной железы (тиреоидный статус).

Авторы провели анализ литературы для сопоставления собственной модели исследования взаимодействия нейролептиков и щитовидной железы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На модели острейшего стресса при нейролептической терапии в высоких дозах изучить неспецифическое влияние типичных нейролептиков на состояние щитовидной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на 64 самках-альбиносах крыс Wistar с массой тела на момент включения в эксперимент 250 ± 15 г.

По результатам рандомизации были сформированы 4 группы экспериментальных животных: «острый стресс + галоперидол» ($n=16$) — крысы, которые получали интраперитонеальные инъекции галоперидола в дозе 2 мг/кг и подвергались острому стрессу утопления; «острый стресс» ($n=16$) — крысы, которые подвергались острому стрессу утопления; «галоперидол» ($n=16$) — крысы, которые получали интраперитонеальные инъекции галоперидола в дозе 2 мг/кг; «контроль» ($n=16$) — крысы, которые получали интраперитонеальные инъекции физиологического раствора.

Первая группа подопытных животных иллюстрирует эффекты применения нейролептиков в условиях, приближенных к реальным условиям антипсихотической терапии. Группы «острый стресс» и «галоперидол» позволяют оценить изолированное действие острого стресса и формирующейся под его индуцирующим влиянием психической патологии и типичного нейролептика. Группа контрольных животных содержалась в равных с подопытными крысами условиях и использовалась для получения референтных значений исследуемых параметров.

С целью воссоздания условий применения нейролептиков, т.е. моделирования психической патологии, лабораторные животные подвергались острейшему стрессу. В качестве модели был выбран «стресс утопления»: крыс ежедневно в закрытых клетках помещали в емкость, стремительно наполняющуюся холодной водой до момента полного погружения клетки под воду, и находились в таком положении 10 секунд, после чего клетки извлекали из воды, крыс просушивали и возвращали в свои клетки.

Животным, получавшим инъекции нейролептика, препарат галоперидол вводили ежедневно интраперитонеально при помощи шприца в дозе 2 мг/кг массы тела. Дозировка была рассчитана, исходя из максимальной

терапевтической дозы для человека с учетом межвидового коэффициента перерасчета доз [9, 11].

По окончании эксперимента крыс подвергали декапитации с целью забора крови для определения уровня гормонов, отражающих состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы. В качестве последних были выбраны тироксин и пролактин.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Забор крови осуществляли сразу после декапитации путем непосредственного изъятия из зияющих сосудов шеи в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА).

Далее кровь центрифугировали в лабораторной клинической центрифуге ОПн-3.02 («ДАСТАН») в течение 15 минут при скорости 3000 об./мин для получения плазмы с дальнейшим ее замораживанием в морозильной камере при температуре -20°C .

Исследование уровня гормонов проводили методом иммуноферментного анализа при помощи наборов реагентов для количественного иммуноферментного определения пролактина и свободного тироксина в сыворотке крови «ИФА-пролактин» и «ТирондИФА-свободный Т4» («АЛКОРБИО»).

Данные по содержанию тироксина приведены на рисунке 1.

Как видно из рисунка 1, изолированное влияние острого стресса ведет к снижению

уровня тироксина. В более выраженном объеме этот эффект наблюдается при изолированном действии типичного нейролептика. При совместном действии двух факторов снижение уровня тироксина проявляется наиболее ярко. При этом все изменения статистически достоверны ($p < 0,01$).

На рисунке 2 приведен анализ уровня пролактина.

В целом наблюдаются схожие эффекты, однако на уровень пролактина изолированное действие нейролептика оказывает не столь выраженное влияние, как действие острейшего стресса. При сочетанном действии, аналогично таковому на уровень тироксина, эффект наиболее сильный.

ВЫВОДЫ

Под действием типичного нейролептика наблюдается значимое и существенное снижение уровня тироксина и пролактина, что может свидетельствовать о снижении активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы на всех уровнях или угнетении отдельных ее элементов.

С целью установления распространенности этих явлений и их патогенетических механизмов коллектив авторов планирует продолжить исследование данной проблемы. В новой серии экспериментов будет:

- применяться альтернативная модель острого стресса;

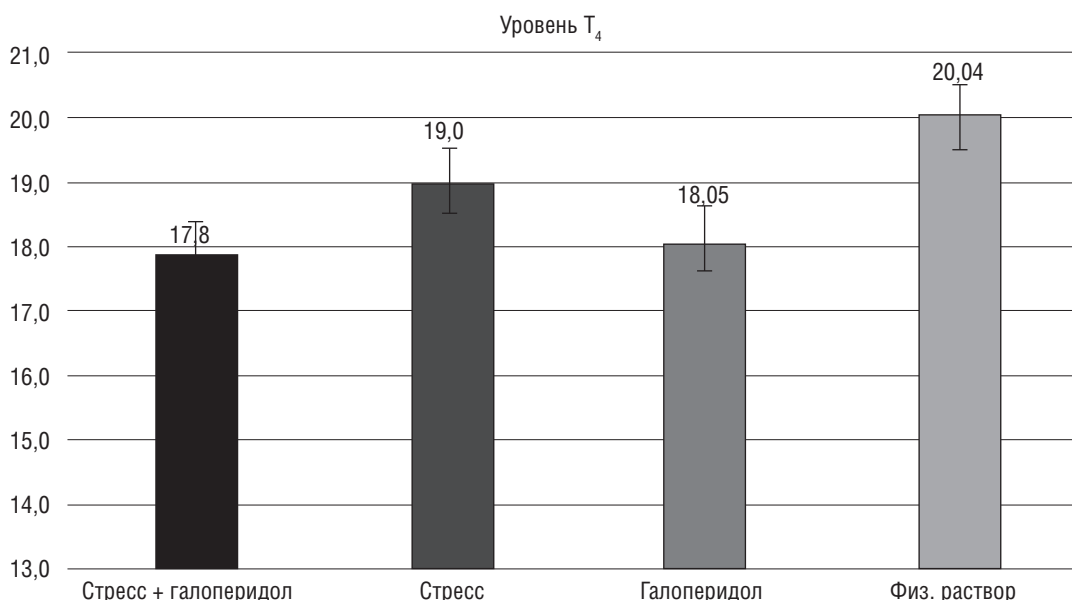


Рис. 1. Средний уровень тироксина плазмы в подопытных группах

Fig. 1. The average level of plasma thyroxine in experimental groups

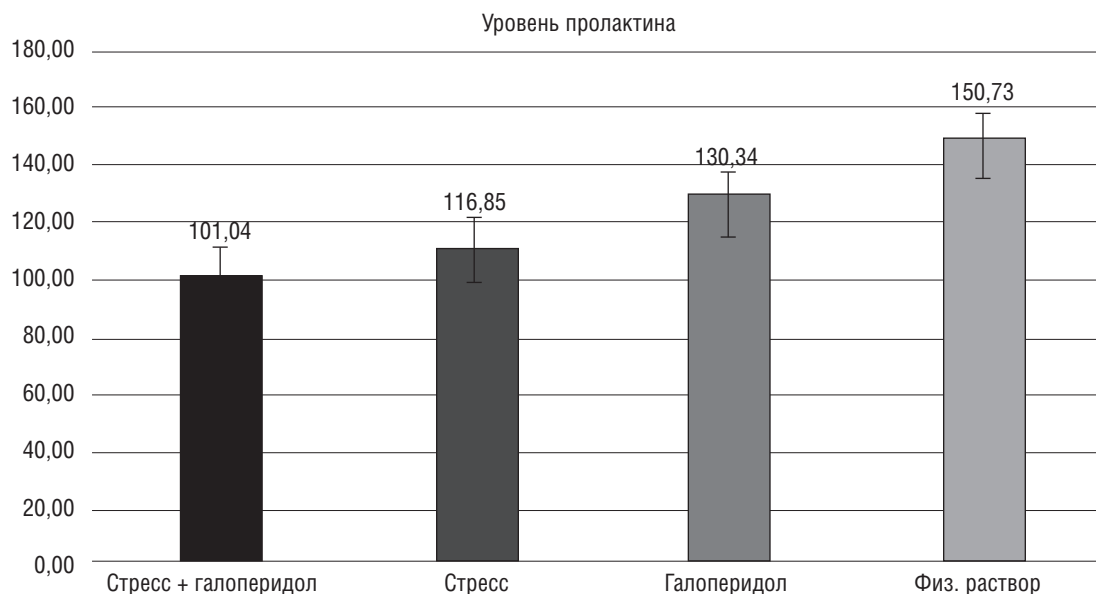


Рис. 2. Средний уровень пролактина плазмы в подопытных группах

Fig. 2. The average level of plasma prolactin in experimental groups

- проводиться морфологическое исследование щитовидной железы;
- расширяться выборка;
- анализироваться уровень гормонов пучковой зоны коры надпочечников (кортикостерон) и ТТГ;
- определяться наличие антител к клеткам щитовидной железы, тиреоглобулину, тиреопероксидазе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Володин Н.Н., Самсыгина Г.А. и др. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. Руководство для практикующих врачей: в 2 книгах. Сер. Рациональная фармакотерапия. М.: Литтерра. 2007; 15(1).
2. Барсукова Е.В. «Городской стресс» как психопатологический и патофизиологический феномен жизнедеятельности обитателей больших городских поселений и метод мезодиэнцефальной модуляции в лечении и коррекции состояний стрессовой и постстрессовой декомпенсации. АНИ: педагогика и психология. 2018; 1: 22.
3. Данилов Д.С. Классификации антипсихотических средств и их значение для выбора терапии шизофрении (к 60-летию появления нейролептиков). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011; 10: 91–100.
4. Глушаков Р.И., Козырко Е.В., Соболев И.В. и др. Заболевания щитовидной железы и риск возникновения нетиреоидной патологии. Казанский медицинский журнал. 2017; 98(1): 77–84.
5. Глушаков Р.И., Прошин С.Н., Тапильская Н.И. Роль тиреоидных гормонов в регуляции ангиогенеза, клеточной пролиферации и миграции. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2011; 6(4): 26–33.
6. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Патохимия (Эндокринно-метаболические нарушения). Патологическая физиология в 3 томах. Патохимия (Издание 3-е, дополненное и исправленное). СПб.: ЭЛБИ-СПб. 2007; 2.
7. Строев Ю.И., Соболевская П.А., Чурилов Л.П., Утехин В.И. Роль гипокальциемии и витамина D₃ в патогенезе фобий при хроническом аутоиммунном тиреоидите Хасимото. Педиатр. 2017; 8(4): 39–42. DOI: 10.17816/PED8439-42.
8. Тукаев Р.Д. Триггерные механизмы биологического и психического стресса в соотношении с диатез-стрессовыми моделями психиатрии. Социальная и клиническая психиатрия. 2012; 2.
9. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина; 2005.
10. Шабанов П.Д., Бычков Е.Р., Карпова И.В. и др. Обмен моноаминов в прилежащем ядре и стриатуме при активации положительных и отрицательных эмоциогенных зон латерального гипоталамуса у крыс. Наркология. 2020; 19(5): 38–43.
11. Шекунова Е.В., Ковалева М.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2020; 10(1): 19–28.
12. Allard S. L'impact du stress urbain. La Presse. 2013.

13. Beyel S., Wilhelm J., Mueller Ch., Zeile P., Klein U. Stresstest städtischer Infrastrukturen — ein Experiment zur Wahrnehmung des Alters im öffentlichen Raum. Der Jahrbuch der Hochschule Bochum. 2016; 6: 689–99.
14. Delefosse M.S. Le stress, maladie du siècle? Centre Permanent pour la Citoyenneté et la Participation (CPCP) AU QUOTIDIEN. 2017; I: 3–18.
15. Schnackenberg C. Warum Stress lebensbedrohliche Krankheiten verursacht. Yogalehrerin, Sängerin und Schauspieler. 2017; 9.

REFERENCES

1. Baranov A.A., Volodin N.N., Samsygina G.A. i dr. Racional'naya farmakoterapiya detskikh zabolevanij [Rational pharmacotherapy of children's diseases]. Rukovodstvo dlya praktikuyushchih vrachej: v 2 knigah. Ser. Racional'naya farmakoterapiya. M.: Litterra Publ. 2007; 15(1). (in Russian)
2. Barsukova E.V. "Urban stress" as a psychopathological and pathophysiological phenomenon of the life of residents of large urban settlements and a method of mesodiencephalic modulation in the treatment and correction of stress and post-stress decompensation. ["Urban stress" as a psychopathological and pathophysiological phenomenon of the vital activity of inhabitants of large urban settlements and a method of mesodiencephalic modulation in the treatment and correction of states of stress and post-stress decompensation]. ANI: pedagogy and psychology. 2018; 1: 22. (in Russian)
3. Danilov D.S. Klassifikatsii antipsikhoticheskikh sredstv i ikh znachenie dlya vybora terapii shizofrenii (k 60-letiyu poyavleniya neyroleptikov). [Classifications of antipsychotics and their importance for the choice of therapy for schizophrenia (to the 60th anniversary of the emergence of neuroleptics)]. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova. 2011; 10: 91–100. (in Russian)
4. Glushakov R.I., Kozyrko Ye.V., Sobolev I.V. i dr. Zabolevaniya shchitovidnoy zhelezy i risk vozniknoveniya netireoidnoy patologii. [Diseases of the thyroid gland and the risk of non-thyroid pathology]. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. 2017; 98(1): 77–84. (in Russian)
5. Glushakov R.I., Proshin S.N., Tapil'skaya N.I. Rol' tireoidnykh gormonov v regulyatsii angiogeneza, kletchnoy proliferatsii i migratsii. [The role of thyroid hormones in the regulation of angiogenesis, cell proliferation and migration]. Kletchnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya. 2011; 6(4): 26–33. (in Russian)
6. Zaychik A.Sh., Churilov L.P. Patokhimiya (Endokrinno-metabolicheskiye narusheniya). [Pathochemistry (Endocrine-metabolic disorders)]. Patologicheskaya fiziologiya v 3 tomakh. Patokhimiya (Izdaniye 3-ye, dopolnennoye i ispravlennoye). Sankt-Peterburg: ELBI-SPb Publ. 2007; 2. (in Russian)
7. Stroyev Yu.I., Sobolevskaya P.A., Churilov L.P., Utekhin V.I. Rol' gipokal'tsiyemii i vitamina D₃ v patogeneze fobiy pri khronicheskom autoimmunom tiroidite Khasimoto. [The role of hypocalcemia and vitamin D3 in the pathogenesis of phobias in Hashimoto's chronic autoimmune thyroiditis]. Pediatr. 2017; 8(4): 39–42. DOI: 10.17816/PED8439-42. (in Russian)
8. Tukayev R.D. Triggernyye mekhanizmy biologicheskogo i psikhicheskogo stressa v sootnesenii s diatez-stressovymi modelyami psikiatrii. [Trigger mechanisms of biological and mental stress in relation to diathesis-stress models of psychiatry]. Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya. 2012; 2. (in Russian)
9. Khabriyev R.U. Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv. [Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances]. M.: Meditsina Publ.; 2005. (in Russian)
10. Shabanov P.D., Bychkov Ye.R., Karpova I.V. i dr. Obmen monoaminov v prilezhashchem yadre i striatume pri aktivatsii polozhitel'nykh i otritsatel'nykh emotsiogennykh zon lateral'nogo gipotalamusa u krysa. [Exchange of monoamines in the nucleus accumbens and striatum upon activation of positive and negative emotiogenic zones of the lateral hypothalamus in rats]. Narkologiya. 2020; 19(5): 38–43. (in Russian)
11. Shekunova Ye.V., Kovaleva M.A., Makarova M.N., Makarov V.G. Vybory dozy preparata dlya doklinicheskogo issledovaniya: mezhvidovoy perenos doz. [Choice of drug dose for preclinical study: interspecies dose transfer]. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. 2020; 10(1): 19–28. (in Russian)
12. Allard S. L'impact du stress urbain. La Presse. 2013.
13. Beyel S., Wilhelm J., Mueller Ch., Zeile P., Klein U. Stresstest städtischer Infrastrukturen — ein Experiment zur Wahrnehmung des Alters im öffentlichen Raum. Der Jahrbuch der Hochschule Bochum. 2016; 6: 689–99.
14. Delefosse M.S. Le stress, maladie du siècle? Centre Permanent pour la Citoyenneté et la Participation (CPCP) AU QUOTIDIEN. 2017; I: 3–18.
15. Schnackenberg C. Warum Stress lebensbedrohliche Krankheiten verursacht. Yogalehrerin, Sängerin und Schauspieler. 2017; 9.