

УДК 616.89-02-085

СОН И ГЛИМФАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ГОЛОВНОГО МОЗГА

А.И. Воронов

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,
г. Новосибирск, Россия

Контактная информация:

Воронов Александр Иванович – кандидат медицинских наук. Место работы и должность: научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (НИИФКИ). Адрес: Россия, 630047, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 6. Электронный адрес: voronov8888@yandex.ru

Большинство психиатров полагают, что нарушения сна при шизофрении, явление вторичное. Это не так. Открытие глимфатической системы большого мозга, полноценно работающей только во время сна, меняет парадигму. Традиционно применяемые нейролептики гарантируют медикаментозный сон, структура которого не обеспечивает адекватную работу глимфатической системы. Показано, что своевременное, интраназальное применение комплекса цитокинов, вместо нейролептиков, практически всегда решает эту проблему. Механизм естественного сна и адекватная работа глимфатической системы восстанавливаются полностью. Пациент выходит в полноценную ремиссию, часто бессрочную. Поддерживающего лечения не требуется.

Ключевые слова: шизофрения, цитокины, сон, глимфатическая система.

*Не бросил ли я все, что прежде знал,
Что так любил, чему так жарко верил,
И не пошел ли бодро вслед за ним
Безропотно, как тот, что заблуждался
И встречным послан в сторону иную?
А.С. Пушкин*

Сто с небольшим лет назад, впервые была выделена и описана группа психических расстройств, ныне называемая шизофренией (F20). Понимание природы, причин и механизмов этой патологии все время менялось. Менялись и способы лечения. В недалеком прошлом делались попытки лечить шизофрению ножом хирурга (лоботомия), гипогликемическими и атропиновыми комами, искусственной гипертермией (сульфазин), электрическим разрядом (ЭСТ), барбитуратами и прочее. Пусть не вылечить, так хотя бы уменьшить хлопоты окружающих.

Наконец, случайным образом, в 1952 году был найден препарат, полностью изменивший психиатрию и выделивший её из неврологии. Им оказался весьма ядовитый порошок – хлорпромазин (торговое название аминазин), применявшийся для борьбы с глистными инвазиями. Поначалу никто не верил, что этот препарат способен лечить шизофрению. Основной механизм его действия сейчас хорошо известен, однако не так давно, были открыты дополнительные свойства этого препарата, известные далеко не каждому психиатру. Отчасти, благодаря этим свойствам, аминазин стал первым эффективным нейролептиком. В лечебницах для душевнобольных появились отдельные процедурные кабинеты с хорошей вентиляцией – «аминазиновые», персонал которых, даже получал молоко за вредность. Аминазин указал путь для поиска новых химических молекул, способных вмешиваться в механизм передачи сигнала в синапсах нейронов. Поиски увенчались успехом! Был открыт галоперидол, атипичные нейролептики, антидепрессанты, транквилизаторы... Арсенал современного психиатра представлен десятками действующих веществ, сотнями торговых названий психотропных препаратов (оригинальных и дженериков). Однако результаты их применения проблему решили только отчасти. Несмотря на широкую распространённость антипсихотической фармакотерапии, она ни в коей мере не является этиопатогенетической, а представляет собой симптоматическую терапию, ориентированную преимущественно на малоспецифичные продуктивные симптомы. Остановить нарастающие дефектной симптоматики часто не удается,

дозы психотропных препаратов для поддерживающей терапии приходится наращивать. Отсутствие адекватной модели патогенеза ставит фармакологов в тупик. Некоторые фармацевтические фирмы остановили поиск новых препаратов, потому что не понимают, в каком направлении двигаться.

В практической психиатрии выбор конкретного препарата происходит эмпирически. Критериев подбора антипсихотического лекарства по «целевому симптому» не существует. Это метод проб и ошибок [1]. Конечно, чем больше опыт, тем меньше ошибок. Но, если результат зависит от опыта и удачи врача, то психиатрия пока не наука. Многие коллеги втайне надеются, что будет изобретён препарат способный принципиально улучшить ситуацию. Надеются зря. Химическое вещество вмешивается в механизм передачи импульсов между нейронами, но не восстанавливает гармонию их контактов. Например, клозапин (азалептин, лепонекс), синтезированный почти 50 лет назад. Его трициклическая структура имеет сходство с транквилизаторами и антидепрессантами. Великолепный нейролептик! Один из лучших нейролептиков! Однако долго был запрещён во многих странах, после того, как в Финляндии, от агранулоцитоза, умерло 8 из 16 пациентов... Кроме того, концентрация молекул психотропных препаратов всё время колеблется, к тому же, против этих молекул вырабатываются антитела, нивелирующие их активность.

Мы пошли другим путем. Эмпирически подобранный комплекс биологических регуляторов (цитокинов), оказался лучше психотропных препаратов, химические молекулы которых грубо вмешиваются в работу синапсов, но не восстанавливают их физиологических параметров. Но самое важное, нейролептики, в отличие от цитокинов, не прекращают процесс нейродегенерации глии. Мы полагаем, что в основе патогенеза шизофрении, лежит именно нейровоспаление и последующая нейродегенерация глии. Дефицит нейронов в мозге не является характерной особенностью шизофрении [5]. Может быть поэтому, наш подход оказался клинически более успешным [2, 3, 4].

Как правило, на экспериментальное лечение цитокинами соглашались пациенты, которым нейролептики помогать практически перестали. Запатентованный нами способ далек от всеобщего признания. Практическая психиатрия весьма консервативна, поэтому дебют шизофре-

нии, успешно купируемый цитокинами, в наш эксперимент почти не попадает. К тому же, наладить регистрацию объективных показателей (РРІ, полисомнографии, МРТ) удалось только недавно и материал накапливается.

После «открытия» аминазина в шизофренологии не было принципиально важных открытий. Зато в области психонейроиммунологии, микроанатомии и физиологии мозга, биологии сна, генетике, особенно в последние годы, появился целый ряд открытий, принципиально меняющих взгляд на патогенез шизофрении. Их смысл и подробности любой врач легко найдет в интернете, в том числе и на нашем сайте schizophrenia8.ru. Этой статьёй хотелось бы обратить внимание психиатров-практиков на несколько патофизиологических механизмов, понимание которых в ближайшем будущем позволит не только успешно лечить шизофрению, болезнь Альцгеймера, ишемический инсульт, но возможно, сделает психиатрию наукой. В начале несколько утверждений;

Утверждение первое: шизофрения – заболевание всего организма, а не только головного мозга. Об этом свидетельствует специфический «аромат» (запах пота пациентов F20). Старые психиатры по запаху иногда «уточняли» диагноз. Широкое применение нейролептиков и улучшение гигиенических условий практически лишили молодых врачей этого «симптома». Но самое важное подтверждение того, что причина шизофрении кроется не только в центральной нервной системе (ЦНС) – доказанное усиление гуморальной составляющей иммунитета. Иными словами, в крови и всех биологических жидкостях повышено количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) – антител, в том числе и против клеток собственного мозга. Мозг – забарьерный орган. Несмотря на открытие лимфатической и глимфатической системы большого мозга – гематоэнцефалический барьер никто не отменял. Тем не менее, ЦИК в мозг всё же попадают и там иницируют процесс нейровоспаления. Таким образом: с одной стороны, организм пациента F20 более устойчив в отношении многочисленных болезнетворных агентов, но, с другой, повышенная продукция антител служит пусковым механизмом аутоиммунной агрессии в отношении клеток собственного мозга [6].

Равновесие воспалительных и противовоспалительных ансамблей цитокинов весьма неустойчиво и существует множество причин, способных его нарушить. Например, некоторые

процессы, происходящие в кишечнике, могут вызвать очередной приступ шизофрении. Кроме того, есть теории патогенеза, которые прямо связывают начало приступов шизофрении с алиментарным фактором, в частности, с повышенной чувствительностью иммунитета пациентов с диагнозом F20 к глютенам пшеницы, овса и ржи [17].

Повышенную продукцию антител обеспечивают «В» клетки лимфоузлов, основная масса которых сосредоточена вокруг пищевого тракта. Особенно много лимфоузлов в брыжейке кишечника. На это стоит обратить пристальное внимание, потому, регулируя работу пищеварительной системы с помощью диеты, курсов лечебного голодания, гипертонических клизм, можно добиться снижения концентрации ЦИК (антител) в русле крови [22], тем самым снизить остроту процесса. В недалеком прошлом, применение форсированного диуреза облегчало состояние пациентов без всяких психотропных препаратов. Существует патент patent/236/2364422.html, предлагающий использовать плазмоферез для купирования дебюта шизофрении. С помощью однодневной процедуры удается существенно снизить концентрацию ЦИК в сыворотке крови. Экстракорпоральная детоксикация (гемосорбция и плазмаферез) прямо показаны в терапии фебрильной шизофрении [8].

Утверждение второе: основой патофизиологии шизофрении является процесс нейровоспаления, приводящий, в случае своего бесконтрольного развития, к дисфункции и усиленной нейродегенерации глии. Нейроны страдают вторично! Контроль за процессами воспаления в организме осуществляет иммунная система, инструментом которой являются ансамбли цитокинов. В ЦНС такой контроль осуществляют четыре типа клеток микроглии: рамифицированная, амeboидная, круглая и палочковидная. Все они произошли от макрофагов, поэтому продуцируют цитокины, постоянно пролиферируют, и в совокупности представляют, как бы обособленную, «внутриголовную» иммунную систему. В процессе нейровоспаления деградируют все виды глиальных клеток, но особенно страдает олигодендроглия. Ультратруктурно - морфометрическое исследование выявляет истончение и прямую деструкцию миелиновых оболочек аксонов в разных областях мозга. Нейродегенерация нарушает глио-нейрональные и глио-глиальные взаимодействия, кроме того, она вызывает сдвиг в количе-

ственном и качественном составе популяций микроглиальных клеток. Множится амебоидная и палочковидная микроглия, а рамифицированная и круглая почти исчезают. С течением заболевания падает количество митохондрий [5]. Все кончалось бы печально и быстро, если бы клеткам глиии не была свойственна пролиферация. Пусть с разной скоростью, но астроциты, олигодендроциты и микроглия постоянно размножаются. Подвергаясь аутоиммунной атаке, клетки гибнут и одновременно восполняют потери усиленным размножением. Только благодаря этому в клинике мы встречаем спонтанные ремиссии или шубообразную форму шизофрении. «Именно глиия может быть перспективной мишенью для поиска новых подходов в лечении эндогенных психозов» [5]. Это утверждение принадлежит Н.С. Коломеец, в 2010 году завершившей многолетнее капитальное исследование микроанатомии отдельных участков мозга, на посмертном материале 40 пациентов, страдавших шизофренией. Её работа позволила патогенетически обосновать принципиально новый терапевтический подход, который будет представлен читателю в конце статьи. Морфологические находки, касающиеся нейродегенерации, неоспоримы и составляют лишь небольшую часть её работы [5].

Кроме того следует учесть:

1. Глиальные клетки выделяют широкий спектр цитокинов и трофических факторов, посредством которых взаимодействуют с нейронами, их отростками, а также между собой [14].

2. Глиия экспрессирует специфические факторы, определяющие размеры и архитектуру дендритного дерева нейронов [10].

3. Глиальные клетки принимают непосредственное участие в передаче нервного импульса [13, 20].

4. При шизофрении атрофируется часть миелинизированных аксонов. Происходит нейродегенерация астроцитов. Доказательством служит клиническая эффективность глицина и D-серина, источником которых являются астроглия и микроглия [9, 12].

Головной мозг человека в среднем весит порядка 1300 грамм. Это чуть меньше 2% от массы тела. Независимо от того, спит человек или бодрствует, мозг потребляет приблизительно четверть всей энергии организма. Заметьте, потребляет круглосуточно, в отдельные периоды даже бывает ночью больше, чем днём. Такой интенсивный обмен предполагает накопление

огромного количества отработанных метаболитов, сосредоточенных всего в 2% массы тела. Как мозг справляется с выведением такого количества продуктов распада, долгое время оставалось загадкой.

Принципиальный ответ был получен всего пять лет назад. В 2012 году, Джеффри Иллифф и Мейкен Недергаард из Университета Рочестера с помощью метода двухфотонной микроскопии открыли глимфатическую систему большого мозга, впервые описав её у мышей [16]. Не следует путать с лимфатической системой большого мозга, открытой у человека в 2015 г. До этого её существование отрицалось. Быстро стало понятно, что мозг всех млекопитающих так же имеет глимфатическую систему. Своё название система получила благодаря клеткам глиии, из которых она собственно и образована.

Уникальность этой системы в том, что все артериолы, капилляры и вены мозга плотно, без просветов, окружены слоем астроглиальных отростков. Между отростками и стенкой сосуда остается небольшое пространство, по которому движется интерстициальная жидкость. Движение ликвора в паренхиме мозга обеспечивает пульсация сосудов и осмотический клиренс метаболитов. Из паренхимы жидкость попадает в околососудистые пространства и уже оттуда дренируется в слюнные железы и глубокие лимфатические узлы шеи. Эта высокополяризованная макроскопическая система циркуляции жидкости между ликворным и интерстициальным пространством в норме полностью обеспечивает обмен, адекватный интенсивному метаболизму мозга. Нужно заметить – только в норме!

Работает глимфатическая система следующим образом: во время бодрствования клетки глиии плотно примыкают к аксонам и телам нейронов, оплетают мельчайшие капилляры, оставляя очень небольшое пространство. Система практически не работает. В глубоком физиологическом сне глиозные клетки содружественно волнообразно сжимаются. Сжимаются больше, чем на половину своего объема [16]. Пространство между сжавшейся глиией и нейронами серьезно увеличивается (на 18 – 20%) [13, 19]. Освобождается место для ликвора, интенсивно протекающего через ткани мозга. Именно во время глубокого медленноволнового сна (3 и 4 фазы сна) ликвор выводит продукты метаболизма в глубокие лимфоузлы шеи. *Глимфатическая система* почти в 10 раз более активна во время сна [16]. Это в норме.

При шизофрении циркуляция жидкости происходит совсем не так. Глимфатическая система у пациентов F20 работает плохо, а в период обострения – практически останавливается. Останавливается как раз тогда, когда скопившиеся продукты клеточной нейродегенерации требуют немедленного выведения [23, 24, 25].

Психиатрам чрезвычайно важно знать эти факты потому, что назначаемые пациентам психотропные препараты вызывают медикаментозный сон, который сильно отличается от физиологического. Любой грамотный сомнолог знает, что пока не создан препарат (действующее вещество, химическая молекула) способный полноценно восстанавливать физиологический сон. Лекарством можно облегчить наступление сна, дальше процессом «командует» сама природа, но при шизофрении командует плохо.

То же самое касается и нейролептиков [18]. Существует всего два нейролептика, которые почти не подавляют фазу сна с быстрым движением глаз (REM-сон). Это Клозапин и Оланзапин [18]. К тому же оба нейролептика отчасти улучшают показатели медленноволнового сна, снижая его фрагментарность. Терапевтические дозировки Зипрасидона делают это ещё лучше, но серьезно подавляет REM-сон [18]. Оланзапин же, помимо тучности, часто вызывает «инверсию сна»: когда человек испытывает сильную сонливость днем, при этом плохо или вовсе не спит ночью [18].

Вообще, попытка наладить механизм физиологического сна, контролируемый минимум семью разными медиаторами – задача невыполнимая ни для одного, ни даже для нескольких «химических» препаратов. Одновременное назначение двух и более нейролептиков, или сочетание нейролептика с антидепрессантом или снотворным, часто приносит больше вреда, чем пользы. Поэтому, надежды психиатров и сомнологов на изобретение химического вещества, способного вернуть естественный сон – заведомо невыполнимы. Слишком сложна система регуляции сна, слишком много медиаторов в ней участвуют. Химическим веществом, которое к тому же является ядом для многих клеток организма, восстановить гармонию невозможно. Инструмент не тот!

Глимфатическая система интенсивно работает только во время сна, причём в период глубокого медленного сна, которого при шизофрении никакими нейролептиками и снотворными добиться не удаётся.

С этой точки зрения любопытно действие аминазина. Основным механизмом лечебного воздействия этого препарата многие полагают блокаду D2 рецепторов. Это бесспорно так, но аминазин кроме этого способен усиливать содружественную пульсацию глии, а значит увеличивать эффективность работы глимфатической системы. Кроме того, противовоспалительное действие аминазина со счетов сбрасывать тоже не стоит, особенно помня, что шизофрения возникает вследствие нейровоспаления. Как говорится «три в одном». Когда ещё не было галоперидола, старые психиатры назначали аминазин вместе с пипольфеном (тоже производное фенотиазина). Пациенты от этого, в общем, прилично спали.

Утверждение третье: в основе патогенеза шизофрении помимо нейровоспаления лежит специфическое расстройство сна:

1. Медленноволновая фаза сна не достигает нужной глубины (третья и четвертая фаза практически отсутствуют) [18].

2. REM-сон наступает гораздо раньше нормы – так называемая латентность REM-фазы [18].

3. Постоянная патологическая активность системы бодрствования принципиально меняет не только фазовую структуру сна, но «сонные веретена» появляются днем [23, 25].

Ночью человек, страдающий шизофренией, недостаточно полноценно и глубоко спит, а днём не способен к полноценному активному бодрствованию, потому что отдельные участки мозга пытаются «добрать сон». И так годами. Слуховые и зрительные псевдогаллюцинации (так похожие на сновидения), нарушения внимания представляют собой частичный, поверхностный, патологический «сон» отдельных участков мозга, прямо в период бодрствования. Прогрессиентность процесса и нарастание дефектной симптоматики происходит в результате самоотравления мозга продуктами распада, неэффективно удаляемыми глимфатической системой в период неполноценного, поверхностного ночного сна.

Сомнология в последние годы бурно развивается, но ответа на многие вопросы пока не дает. Остаётся довольствоваться тем, что есть ответы хотя бы на некоторые.

1. За время бодрствования в норме синапсы набухают и увеличиваются в объёме на 18-20%. За время полноценного сна с правильным чередованием фаз – объём синапсов возвращается к норме [13, 19].

2. В глубоких стадиях медленного сна (3 и 4) лимфатическая система наиболее эффективно освобождает мозг от токсинов.

3. Как показали исследования, в восстановительную ночь, после лишения сна, у больных шизофренией нет тенденции к компенсации наиболее глубокого медленноволнового сна (4 стадии), что резко отличает их от других больных и здоровых испытуемых [25].

4. Роль цитокинов в естественной регуляции сна оказалась весьма значительной. Например, ИЛ-1 в малых дозах индуцирует медленный сон, а в высоких подавляет его [11]. ИЛ-6 индуцирует глубокую, третью стадию медленного сна, но ингибирует REM сон [11]. ФНО-альфа (фактор некроза опухоли альфа) индуцирует третью стадию глубокого медленного сна, но ингибирует REM-сон [10].

5. При шизофрении часто встречается слишком быстрое наступление REM-фазы сна, так называемое укорочение латентности REM-сна [25].

6. Четкие суточные ритмы цикла «бодрствование – сон», обязательные для здоровых, при шизофрении отсутствуют [24, 25].

7. Бодрствование и сон у пациентов F20 могут наступать приступообразно независимо от времени суток. Большинство больных в острой стадии спят мало и недостаточно глубоко [23].

8. В норме мозг может находиться либо в состоянии бодрствования, либо в состоянии одной из фаз сна. При шизофрении все не так: сонные веретена могут встречаться в период бодрствования, а глубоких фаз медленного сна может не быть вовсе [24,25].

Несколько лет назад, в ходе клинического эксперимента пришло понимание, что все пациенты, благополучно расставшиеся с шизофренией, в первую очередь начинали хорошо спать [2, 3, 4]. Галлюцинации всегда исчезали только после полной нормализации сна. Теперь появилась возможность подтвердить это полисомнографией, преимпульсным ингибированием, магнитно-резонансной томографией. Нам удалось найти удачное сочетание цитокиновых комплексов, с помощью которых удастся не только восстановить физиологическую структуру сна, но и добиваться устойчивой терапевтической ремиссии [2, 3, 4].

Сочетание цитокинов, введенных через ольфакторный и тригеминальный пути, минует гематоэнцефалический барьер. Транспорт осуществляется очень быстро. Первый эффект ча-

сто появляется в первые 10 минут ингаляции. Комплекс цитокинов имеет многоцелевое действие:

1. Предположительно снижает нейровоспаление глии.

2. Клинически и по результатам полисомнографии (пока всего три собственных наблюдения) восстанавливает естественную структуру сна.

3. Восстанавливает полноценную работу лимфатической системы, по крайней мере, вплоть до следующей аутоиммунной атаки, которой может и не случиться.

Смена существующих парадигм относительно регенеративного потенциала ЦНС и роли иммунных клеток в процессах восстановления поврежденной нервной ткани открывают новые перспективы лечения неврологических расстройств на основе иммунотерапевтических подходов. Эксперименты с ишемическим инсультом, аутизмом, боковым амиотрофическим склерозом увенчались полным или частичным успехом. В общем, как говорится «лиха беда начало».

В качестве примера такого поиска, хотелось бы анонсировать последнюю разработку лаборатории клеточной иммунотерапии, приоритет на которую уже получен, патент в разработке. Это «способ получения кондиционной среды, обладающей регенераторным потенциалом, для интраназального введения при лечении заболеваний центральной нервной системы». По сути, это те же цитокины, только имеющие предсказуемый спектр, более точно направленные и полученные путем пролиферации макрофагов человеческой крови. Наряду с высокой способностью к активации ангиогенеза и стимуляции репаративных процессов он обладает низкой антигенпрезентирующей активностью. Препарат обеспечивает эффективный, патогенетический подход при всех неврологических и психических заболеваниях, в основе патогенеза которых лежит нейровоспаление и нейродегенерация. Диапазон заболеваний пригодных для курации весьма широк, начиная от ишемических инсультов, травматических поражений мозга и кончая аутизмом, шизофренией и детским церебральным параличом. Пилотная апробация показала высокую клиническую эффективность и подаёт большие надежды [7].

Хотелось бы, чтобы внимательный читатель сделал для себя главный вывод: эффективная работа лимфатической системы возможна толь-

ко в состоянии глубоких стадий естественного физиологического сна. Треть сознательной жизни человеком тратится для того, чтобы эта система полноценно работала. Неизбежное при многих нейродегенеративных заболеваниях самоотравление мозга при шизофрении проявляет себя особенно неприятно: псевдогаллюцинации, расстройства мышления, бред, эмоциональная тупость, нарастающий дефект, мучительная невозможность полноценно выспаться годами. Нарушения сна при F20 носят системный всеобъемлющий характер, а психотропными препаратами купируются лишь отчасти, причём до конца не купируются никогда [18]. Но теперь, нейролептики уже не единственный способ помощи пациенту. Открыты и испытаны цитокиновые комплексы, позволяющие полностью восстановить естественную структуру сна. Будущее психиатрии за ними. Перспектива их применения огромна. Новое направление поиска определено.

Литература:

1. Бароян Р.Г. Клиническая фармакология. – М.: Медицинское информационное агентство, 2000. – С. 20-21.
2. Воронов А.И. Шизофрения, лечение цитокинами // Академический журнал Западной Сибири. – 2016. – Том 12, № 6. – С. 36-43.
3. Воронов А.И., Дресвянников В.Л., Пухало К.В. Новый способ лечения шизофрении. Первые успехи и новые задачи // Академический журнал Западной Сибири. – 2014. – Том 10, № 6. – С. 66-71.
4. Воронов А.И., Дресвянников В.Л., Пухало К.В. Шизофрения. Новый способ лечения // Тюменский медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 9-15.
5. Коломеец Н. С. Межклеточные взаимодействия в мозге человека при шизофрении (ультраструктурно - морфометрическое исследование): Дисс... д-ра биол. наук. – Москва, 2010. – 110 с.
6. Семке В.Я., Ветлугина Т.П., Невидимова Т.И. и др. Клиническая психонейроиммунология. – Томск: РАСКО, 2003. – С. 83-91.
7. Черных Е.Р., Шevela Е.Я., Останин А.А. Роль макрофагов в восстановлении повреждений центральной нервной системы: новые возможности в лечении неврологических расстройств // Медицинская иммунология. – 2017. – Том 19, № 1. – С. 7-18.
8. Стукалова Л. А., Петров Н. А., Rogozina M. A. Применение плазмафереза в комплексной терапии больных шизофренией с терапевтической резистентностью // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 1991. – № 2. – С. 67-69.

Двадцать лет назад комплекс цитокинов был капельно, внутривенно, введён практически безнадежному пациенту, по поводу тяжелого, двойного пулевого ранения грудной клетки, из ружья 16 калибра. Пациент быстро поправился... Одновременно у него исчезли императивные «голоса из космоса», заставившие стрелять в себя. Как оказалось, диагноз шизофрении пациенту был поставлен ещё в армии. Психиатров с тех пор он всячески избегал. Никому из родных о своём диагнозе и «голосах» не говорил, много лет сопротивлялся «их приказаниям», но «под конец они (голоса) меня все таки домучили». После ранения пациент прожил ещё 9 лет в состоянии полной клинической ремиссии. «Голоса» исчезли и больше не появлялись.

Сейчас подавляющее большинство психиатров относятся к методике скептически. Нас утешает постепенное увеличение количества пациентов, находящихся в состоянии стойкой, многолетней ремиссии, которой удалось добиться без применения психотропных препаратов.

References:

1. Barojan R.G. Klinicheskaja farmakologija. – M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2000. – S. 20-21. (In Russ)
2. Voronov A. I. Schizophrenia, treatment with cytokines // Academic Journal of West Siberia. – 2016. – Vol. 12, № 6. – P. 36-43. (In Russ)
3. Voronov A. I., V. L. Dresvyannikov, Pahkala K. V. a New method for the treatment of schizophrenia. First success and new challenges // Academic Journal of West Siberia. – 2014. – Vol. 10, № 6. – P. 66-71. (In Russ)
4. Voronov A. I., V. L. Dresvyannikov, V. K. Pahkala Schizophrenia. A new method of treatment // Tyumen Medical Journal. – 2012. – № 1. – P. 9-15. (In Russ)
5. Kolomeec N. S. Mezhekletochnye vzaimodejstvija v mozge cheloveka pri shizo-frenii (ul'trastrukturno - morfometricheskoe issledovanie): Diss... d-ra biol. nauk. – Moskva, 2010. – 110 s. (In Russ)
6. Semke V.Ja., Vetlugina T.P., Nevidimova T.I. i dr. Klinicheskaja psihonejroimmunologija. – Tomsk: RASKO, 2003. – S. 83-91. (In Russ)
7. Chernyh E.R., Shevela E.Ja., Ostanin A.A. Rol' makrofagov v vosstanovlenii povrezhdenij central'noj nervnoj sistemy: novye vozmozhnosti v lechenii nevrologicheskikh rasstrojstv // Medicinskaja immunologija. – 2017. – Tom 19, № 1. – S. 7-18. (In Russ)
8. Stukalova L. A., Petrov N. A., Rogozina M. A. Primenenie plazmafereza v kompleksnoj terapii bol'nyh shizofreniej s terapevticheskoj rezistentno-st'ju // Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behtereva. – 1991. – № 2. – S. 67-69. (In Russ)

9. Coyle J.T., Tsai G. The NMDA receptor glycine modulatory site: a therapeutic target for improving cognition and reducing negative symptoms in schizophrenia // *Psychopharmacol. (Berl)*. – 2004. – Vol. 174, № 1. – P. 32-38.
10. Dai X., Lercher L.D., Patricia M., Du Y., Livingston D.L., Vieira C., Yang L., Shen M.M., Dreyfus C. The trophic role of oligodendrocytes in the basal forebrain // *J. Neurosci.* – 2003. – Vol. 23. – P. 5846-5853.
11. Gamaldo C. E. Shaikh A.K., McArthur J.C. The sleep-immunity relationship // *Neurologic clinics.* – 2012. – Vol. 30, № 4. – P. 1313-1343.
12. Goff D., Coyle J. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 158. – P. 1367-1377.
13. Diering G.H., Nirujogi R.S., Roth R.H., Worley P.F., Pandey A., Hugarir R.L. Homera drives homeostatic scaling-down of excitatory synapses during sleep // *Science.* – 2017. – Vol. 355. – P. 511-515.
14. Haydon P.G., Carmignoto G. Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling // *Physiol. Rev.* – 2006. – Vol. 86. - P. 1009-1031.
15. Hinman J.D., Duce J.A., Siman R.A., Hollander W., Abraham C.R. Activation of calpain-1 in myelin and microglia in the white matter of the aged rhesus monkey // *J. Neurochem.* – 2004. – Vol. 89. – P. 430-441.
16. Jessen N.A., Munk A.S., Lundgaard I., Nedergaard. The Glymphatic System: A Beginner's Guide // *Neurochem. Res.* – 2015. – Vol. 40, № 12. – P. 2583-99.
17. Kalaydjian A.E., Eaton W., Cascella N., Fasano A. The gluten connection: the association between schizophrenia and celiac disease // *Acta Psychiatr. Scand.* – 20. – Feb. - № 113 (2). – P. 82-90.
18. Lee E.K., Douglass A.B. Sleep in Psychiatric Disorders: Where Are We Now? // *Can. J. Psychiatry.* – 2010. – № 55 (7). – P. 403-412.
19. de Vivo L., Bellesi M., Marshall W., Bushong E.A., Ellisman M.H., Tononi G., Cirelli Ch. Ultrastructural evidence for synaptic scaling across the wake/sleep cycle // *Science.* – 2017. – Vol. 355. – P. 507-510.
20. Sloane J.A., Hollander W., Moss M.B., Rosene D.L., Abraham C.R. Increased microglial activation and protein nitration in white matter of the aging monkey // *Neurobiol. Aging.* – 1999. – Vol. 20. – P. 395-405.
21. Ventura R., Harris K.M. Three-dimensional relationships between hippocampal synapses and astrocytes // *J. Neurosci.* – 1999. – Vol. 19. – P. 689-690.
22. Zandi M.S., Irani S.R., Lang B. et al. Disease-relevant autoantibodies in first episode schizophrenia // *J. Neurol.* – 2011. – № 258. – P. 686-688.
23. Schilling C. Spietzack S., Rausch F., Eisenacher S. Fast sleep spindle reduction in schizophrenia and healthy first-degree relatives: association with impaired cognitive function and potential intermediate phenotype // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2016. – Aug. – № 26.
24. Kamath J., Virdi S., Winokur A. Sleep Disturbances in Schizophrenia, 2010.
25. Klingaman E., Palmer-Bacon J., Bennett M., Rowland L. Sleep disorders among people with schizophrenia: emerging research // *Curr. Psychiatry Rep.* – 2015. – Oct. – Vol. 17, № 10. – P. 79. doi: 10.1007/s11920-015-0616-7.
9. Coyle J.T., Tsai G. The NMDA receptor glycine modulatory site: a therapeutic target for improving cognition and reducing negative symptoms in schizophrenia // *Psychopharmacol. (Berl)*. – 2004. – Vol. 174, № 1. – P. 32-38.
10. Dai X., Lercher L.D., Patricia M., Du Y., Livingston D.L., Vieira C., Yang L., Shen M.M., Dreyfus C. The trophic role of oligodendrocytes in the basal forebrain // *J. Neurosci.* – 2003. – Vol. 23. – P. 5846-5853.
11. Gamaldo C. E. Shaikh A.K., McArthur J.C. The sleep-immunity relationship // *Neurologic clinics.* – 2012. – Vol. 30, № 4. – P. 1313-1343.
12. Goff D., Coyle J. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 158. – P. 1367-1377.
13. Diering G.H., Nirujogi R.S., Roth R.H., Worley P.F., Pandey A., Hugarir R.L. Homera drives homeostatic scaling-down of excitatory synapses during sleep // *Science.* – 2017. – Vol. 355. – P. 511-515.
14. Haydon P.G., Carmignoto G. Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling // *Physiol. Rev.* – 2006. – Vol. 86. - P. 1009-1031.
15. Hinman J.D., Duce J.A., Siman R.A., Hollander W., Abraham C.R. Activation of calpain-1 in myelin and microglia in the white matter of the aged rhesus monkey // *J. Neurochem.* – 2004. – Vol. 89. – P. 430-441.
16. Jessen N.A., Munk A.S., Lundgaard I., Nedergaard. The Glymphatic System: A Beginner's Guide // *Neurochem. Res.* – 2015. – Vol. 40, № 12. – P. 2583-99.
17. Kalaydjian A.E., Eaton W., Cascella N., Fasano A. The gluten connection: the association between schizophrenia and celiac disease // *Acta Psychiatr. Scand.* – 20. – Feb. - № 113 (2). – P. 82-90.
18. Lee E.K., Douglass A.B. Sleep in Psychiatric Disorders: Where Are We Now? // *Can. J. Psychiatry.* – 2010. – № 55 (7). – P. 403-412.
19. de Vivo L., Bellesi M., Marshall W., Bushong E.A., Ellisman M.H., Tononi G., Cirelli Ch. Ultrastructural evidence for synaptic scaling across the wake/sleep cycle // *Science.* – 2017. – Vol. 355. – P. 507-510.
20. Sloane J.A., Hollander W., Moss M.B., Rosene D.L., Abraham C.R. Increased microglial activation and protein nitration in white matter of the aging monkey // *Neurobiol. Aging.* – 1999. – Vol. 20. – P. 395-405.
21. Ventura R., Harris K.M. Three-dimensional relationships between hippocampal synapses and astrocytes // *J. Neurosci.* – 1999. – Vol. 19. – P. 689-690.
22. Zandi M.S., Irani S.R., Lang B. et al. Disease-relevant autoantibodies in first episode schizophrenia // *J. Neurol.* – 2011. – № 258. – P. 686-688.
23. Schilling C. Spietzack S., Rausch F., Eisenacher S. Fast sleep spindle reduction in schizophrenia and healthy first-degree relatives: association with impaired cognitive function and potential intermediate phenotype // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2016. – Aug. – № 26.
24. Kamath J., Virdi S., Winokur A. Sleep Disturbances in Schizophrenia, 2010.
25. Klingaman E., Palmer-Bacon J., Bennett M., Rowland L. Sleep disorders among people with schizophrenia: emerging research // *Curr. Psychiatry Rep.* – 2015. – Oct. – Vol. 17, № 10. – P. 79. doi: 10.1007/s11920-015-0616-7.