

НАУКОВІ ОГЛЯДИ

УДК 612.821:616.89

М.Ю. Бусурин, Т.Г. Копылова

ПРИОРИТЕТНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В РАЗРАБОТКЕ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ И
ДИАГНОСТИКИ НЕЙРОПАТОЛОГИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ.
РЕТИНО-ГИПОТАЛАМИЧЕСКАЯ ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СИСТЕМА

Донецкий государственный медицинский университет им. М.Горького, Украина
НИИ медицинских проблем семьи Донецкого государственного медицинского университета им. М.Горького, Украина
e-mail: michael.busurin@dsmu.edu.ua

Реферат. Приоритетное направление в области разработки методов диагностики и патогенетической коррекции нейропатологических синдромов определено как изучение и поиск способов «адресных» диагностических и специфических терапевтических воздействий на отдельные церебральные структуры – центральные звенья патологических систем и антисистем. Новые технологии должны обеспечивать стереотаксическую точность, локальность, рецепторную избирательность корригирующих воздействий. На основании анализа литературы и собственных данных разработана концепция ретино-гипоталамической функциональной системы и ретинорефлексогенных зон в регуляции состояния организма и его отдельных функциональных систем. Обсуждается возможность создания принципиально новых методов коррекции различных патологических состояний посредством прицельных локальных воздействий на отдельные структуры гипоталамуса через соответствующие ретинорефлексогенные зоны, обнаруженные в парамакулярных и периферических областях сетчатки.

Ключевые слова: сетчатка, гипоталамус, незрительные функции глаза, ретино-гипоталамическая функциональная система, ретинорефлексогенные зоны, рецептивное оптическое пространство, психодиагностика, терапия

Ключевая роль в интеграции процессов адаптации и гомеостаза организма высших животных и человека отводится лимбико-ретикулярному комплексу и его центральному образованию – гипоталамусу. Гипоталамус имеет многочисленные связи, как со структурами головного мозга (в т.ч. внутригипоталамические), так и со многими другими функциональными системами организма, тканями и отдельными органами. Его исследуют в качестве нейровегетативного, нейроэндокринного, нейрогуморального, нейроиммунного, генорегуляторного и хронобиологического центра [1, 4, 19, 36, 42, 57, 87 и др.].

Имеющиеся данные [5, 14, 17, 25, 75 и др.] позволяют считать, что индивидуальные паттерны динамических стереотипов функционирования лимбико-ретикулярного комплекса в значительной степени определяют в онтогенезе структуру базальных уровней эмоционально-мотивационной регуляции психической деятельности и преформируют особенности личности человека.

С нейрофизиологических позиций психические, поведенческие, а также психосоматические

расстройства (варианты гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, бронхиальной астмы, нейродермита, язвенной болезни, ревматоидного артрита, сахарного диабета II типа, тиреотоксикоза, иммунно-аллергических реакций и аутоиммунных процессов, дискинезий и синдромов раздраженных полых органов), нейроциркуляторная дистония и гипоталамические синдромы, бесплодие центрального генеза, за редким исключением, могут рассматриваться как проявления нейропатологического синдрома [19].

В многочисленных исследованиях [31, 45, 75 и др.] установлено, что этиологическими факторами вышеперечисленных патологических состояний могут стать стресс (в т.ч. перинатальный), информационные перегрузки, возрастные эндокринные перестройки (пубертат, климакс), хронические инфекционные и соматические заболевания, нейроинфекция, сосудистая церебральная патология, интоксикации, генетическая неполноценность нейроэндокринной, регуляторных и нейротрофических систем и опухоли гипоталамической области, аллергии, аутоиммунные процессы в нервной ткани и ее повреждение вследствие радиации, черепно-мозговой травмы и другие.

Важно отметить, что независимо от специфики этиологического фактора (в части случаев в každодневной клинической практике он может быть назван лишь предположительно или вообще не известен) после прекращения его действия на головной мозг в нервной ткани могут оставаться локальные повреждения популяций нейронов (в т.ч. очаги дистрофии и дегенерации, деструкция генов в отдельных нейронах), нейронных сетей, нейроглиальных комплексов и нейро-гемальных контактов [19, 65 и др.]. Эти повреждения и патологические доминантные очаги, в зависимости от локализации, величины, длительности существования, обратимости/необратимости и глубины ультраструктурных изменений, можно рассматривать в качестве патопластического фактора в формировании при определенных условиях патологически измененных церебральных внутри- и межцентральных взаимодействий и, соответственно, – морфологической основы различных нейропатологических синдромов [3, 4, 19, 61],

¹Значение гипоталамуса как генорегуляторного центра заключается в модуляции функций генетического аппарата клеток в составе различных тканей и органов за счет механизмов экспрессии генов быстрого реагирования при эмоциональном стрессе, воздействии на нейроны гормонами, нейропептидами, электростимуляцией и другими факторами (примечание авторов).

зачастую резистентных к традиционной этиопатогенетической терапии.

Функциональная диагностика и коррекция вышеупомянутых патологических состояний осуществляются с использованием тех же механизмов (нервно-рефлекторный, нейроэндокринный, нейроиммунный, нейрогуморальный и нейротрофический, генная экспрессия), которые лежат в основе функционирования центральных звеньев соответствующих систем организма.

Учитывая сложность и недостаточную изученность внутри- и межсистемных взаимодействий в патогенезе большинства форм нейропатологических синдромов, каждый специалист, решающий вопросы об адекватности и эффективности тех или иных воздействий, способах и тактике их применения у конкретного больного, часто сталкивается с известными проблемами. Наиболее актуальной из них является низкая эффективность, как диагностики, так и терапии (особенно в отдаленном периоде) нейропатологических синдромов, прежде всего их хронических и вялотекущих вариантов. В частности, как отмечают [26], почти 50% больных с «патологией гипоталамуса» через 5-8 или более лет от начала заболевания становятся инвалидами в связи с наличием в клинической картине хронических неврозоподобных и аффективных расстройств, сочетающихся с активацией протопатической чувствительности «при отсутствии органических процессов в области промежуточного мозга».

Одна из основных причин низкой эффективности практически всех известных методов диагностики и терапии (фармако-, физио-, рефлексо-, иммуномодулирующей и психотерапии, стереотаксических вмешательств), а также побочных эффектов и осложнений последней у таких пациентов заключается в *отсутствии достаточной избирательности и специфичности диагностических и терапевтических воздействий на патологическую систему и ее ключевое звено – гиперактивную детерминантную структуру*.

При этом следует иметь в виду, что диагностика и базовая терапия нейропатологических синдромов, проводимые с использованием, как химических, так и физических факторов (в т.ч. в комбинации с психологическими воздействиями), имеют своей основной точкой приложения структуры лимбико-ретикулярного комплекса [4, 88 и др.]. Однако сам процесс взаимодействия диагностических и корригирующих факторов с отдельными структурами головного мозга подвержен значительному влиянию со стороны других «буферных» систем². Последними могут стать практически любые функциональные системы организма при условии их тесных связей с гипоталамусом и высокой реактивности по отношению к воздействию фактору. К тому же, как известно, для большинства нейротрансмиттеров и регуляторных нейропептидов характерны полифункциональность, ко-локализация [69] и объемное распространение, что закономерно ограничивает прицельность действия, в частности, фармакологических агентов.

² Так, например, для прогнозирования терапевтической эффективности фармакопрепаратов следует учитывать также значительные межиндивидуальные различия в их биодоступности, связывании с белками плазмы крови, печеночном метаболизме, особенно когда лечение назначают per os.

³ В первую очередь это относится к тем формам патологии, адекватная терапия которых известными методами признана малоэффективной или невозможной.

Основной мишенью стереотаксических деструктивных и стимулирующих воздействий в функциональной нейрохирургии, как известно [20], являются структуры и пути с патологической импульсацией, а не очаги первичного поражения.

Положительный эффект некоторых психохирургических операций, например, субкаудатной тректомии [32], при эндогенных аффективных расстройствах отчасти связан с деструкцией волокон, связывающих гипоталамические ядра и преоптическую область с поясной извилиной, орбитальной корой и амигдалопериформным комплексом. Известно, что «стереотаксическая лимбическая лейкотомия эффективна в коррекции любых аффективных нарушений...» различной нозологической принадлежности [28]. Как отмечают [32], при агрессивности особенно эффективна задняя гипоталамэктомия.

В последние годы в русле реабилитационных программ интенсивно развиваются и совершенствуются *нейнвазивные* методы и устройства для коррекции и модификации выраженных форм химических зависимостей, обсессивно-компульсивных расстройств, антисоциального поведения, и в т.ч. агрессии, частых вспышек ярости, сексуального насилия, педофилии. В основе этих методов лежит избирательный разрыв патологических нейронных сетей пульсирующими конвергентными потоками элементарных частиц, рентгеновского или инфракрасного излучения с длительностью импульса меньшей, чем тепловая релаксация участка нервной ткани в процессе воздействия. В качестве основных мишеней выбирают внутрицеребральные связи с функционально идентифицированными нейротрансмиттерными (дофамин, эндорфины, серотонин и др.) и рецепторными системами, которые локализованы в лимбической системе, по большей части в области гипоталамуса. Исследователи предполагают существенно снизить количество нежелательных неврологических побочных эффектов, характерных для традиционных стереотаксических вмешательств.

Учитывая все вышеизложенное, **приоритетное** направление в области создания и разработки новых эффективных методов диагностики и биологической коррекции в системе комплексной специфической патогенетической терапии нейропатологических синдромов³ целесообразно определить как *изучение и поиск способов «адресных» диагностических и специфических терапевтических воздействий на отдельные церебральные структуры* – центральные звенья патологических систем и антисистем [19]. Новые технологии должны обеспечивать стереотаксическую точность, локальность (в т.ч. применительно к индукции протоонкогенов, нейротрофинов и регулируемого апоптоза), рецепторную избирательность корригирующих воздействий, возможность использования этих воздействий в качестве средства диагностики и прогнозирования терапевтической эффективности в процессе мониторинга функционального состояния организма и структуры-мишени. Само собой разумеется

условие минимизации побочных эффектов и осложнений указанных воздействий.

В частности, заслуживают внимания исследование и перестройка внутри- и межцентральных отношений при помощи модификации функций прямых ретино-гипоталамических связей физиологически адекватными электромагнитными стимулами, поскольку у млекопитающих ретино-гипоталамический тракт (РГТ) – единственный сенсорный афферентный путь с непосредственной проекцией в гипоталамус. Подобная перспектива, в общих чертах намеченная [21] в 1944 г., была экспериментально обоснована и внедрена в лечебную практику в виде фототерапии сезонных аффективных расстройств [73, 79] почти 40 лет спустя.

Психотерапия и психодиагностика являются в итоге существенным компонентом, как правило, длительного лечебно-диагностического процесса у пациентов с нейропатологическими синдромами, поскольку в структуре последних эмоционально-мотивационные расстройства представлены в качестве облигатных и зачастую занимают центральное место на определенных этапах развития патологического состояния.

При всем многообразии методов психологического воздействия, интегративности теоретических подходов и эклектичности практического применения, важная роль при выборе стратегии психотерапии широкого круга нейропатологических синдромов отводится психодинамическому вектору.

Основные концепты «бессознательное» и «психодинамическая мишень» оперируют образами, из которых, в свою очередь, составлена ткань психической жизни индивида. Поскольку эти образы могут быть извлечены из памяти, они хоть однажды переживались и были *осознаны* субъектом. Т.е., в строгом смысле слова, предсознательное и бессознательное, как подчеркивал З.Фрейд, – это сознательное в латентной фазе. Основным методом, благодаря которому было обнаружено бессознательное, в свое время стал метод свободных ассоциаций. При этом помимо поведенческих и психовегетативных реакций анализировались промежутки времени между ответами испытуемого, которые являлись количественным эквивалентом напряженности аффекта и субъект-объектных отношений. Сам аффективный компонент образа анализировался с феноменологических позиций. В дальнейших исследованиях психодинамического направления так и не были вскрыты нейрофизиологические механизмы, обеспечивающие взаимодействие образов и аффектов. Не были разработаны объективные методы проверки психодинамических гипотез. Все это по-прежнему определяет современный психоанализ в рамках герменевтики и отделяет его от естественных наук [58].

Одним из основных методологических препятствий в этом направлении стало то, что базовый метод свободных ассоциаций предусматривает концентрацию внимания клиента на возникающих или активизированных в его представлении образах, которые невозможно измерить физиологическими методами.

Связующим звеном между тем, что относится к области психики, и нейрофизиологическими

механизмами ее обеспечения, по-видимому, могут стать базальная чувствительность и аффективность – т.н. протопатические эмоции и ощущения, поскольку они, с одной стороны, являются обязательным компонентом любых по сложности проявлений психической жизни индивида, а с другой – обеспечены собственным рецепторным аппаратом в составе различных анализаторов, т.е. – доступны физическому воздействию и рефлекторному исследованию.

Представители различных ветвей психодинамического направления отмечали онтогенетическую близость протопатических ощущений/эмоций и других более сложных аффективных проявлений, но по аналогии с последними основной упор делали на социальной сигнальной составляющей базальной чувствительности и аффективности.

При изучении протопатических ощущений/эмоций использовали только две характеристики – интенсивность и вектор «приятно–неприятно», что закономерно ограничило также и диагностические возможности этого феномена.

Сетчатка – гипоталамус: незрительные функции глаза, ретинорефлекторные реакции. История и современное состояние проблемы

Начиная с Галена, сетчатку определяют как выдвинутую на периферию часть головного мозга и в настоящее время рассматривают преимущественно в качестве рецепторной части зрительного анализатора. У всех позвоночных, включая человека, нервные сигналы, индуцированные оптическими стимулами, поступают из сетчатки в кору по двум основным каналам: новому – ретино-таламическому и древнему – ретино-текто-таламическому. Аксоны ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) в составе зрительного нерва «...анатомически, морфологически и функционально являются трактом ЦНС» [43].

Эту модель по традиции используют в современной медицине и физиологии для объяснения фотобиологических эффектов (изменения частоты сердечных сокращений, артериального давления, эмоционального состояния, мышечной силы и др. при воздействии цветным или дневным светом на глаз), которые обычно представляют как цепь последовательных событий: преобразование оптической энергии палочками и колбочками → проведение нервных импульсов оптическим нервом к зрительным центрам → изменение активности головного мозга → вторичное возбуждение/торможение в соответствующих вегетативных и других нервных центрах.

Однако со второй половины XIX века в литературе стали накапливаться экспериментальные свидетельства тому, что сетчатка имеет нервные связи также и с другими структурами мозга, а глаз при воздействии на него энергии оптического диапазона участвует в регуляции и модуляции различных функций организма и психики. И такие процессы осуществляются независимо от зрения.

Анализ этих поначалу разрозненных данных стимулировал дальнейшие детальные исследования морфологии и функционального назначения связей сетчатки и головного мозга в «незрительном» контуре.

Незрительные функции глаза были впервые установлены как экспериментальный факт ис-

следованиями [66], и затем детально изучены им и другими авторами [74, 85 и др.]. В ходе тщательных многолетних проверок различных альтернативных гипотез было доказано, что сравнительно длительная (минуты, часы) экспозиция светом (в т.ч. цветным) области глаз у животных и человека, а также искусственные и природные изменения продолжительности светового дня оказывают регулирующее влияние на водный обмен, обмен углеводов, менструальный цикл, половое поведение, в детском возрасте – на рост гипофиза, т.е. – на нейроэндокринную систему, в современном понимании.

Добавочные оптические волокна, которые следуют от сетчатки в составе зрительного нерва не к первичным зрительным центрам (*corpus geniculatum laterale, colliculus superior, pretectal nuclei*), а к другим структурам мозга, были впервые описаны [53]. Эти волокна или часть их известны как *tractus peduncularis transversus* [6, 53], *tractus opticus accessorius posterior* [81], *radici (tracti) dorsalis hypothalamicus et basilaris n. optici* [47], *tractus transpeduncularis* [68], *tractus opticus accessorius* [55], *tractus opticus accessorius anterior* [51], *fasciculus supraopticus* и др.

Детальное морфологическое описание тех из добавочных волокон, что связаны с нервными центрами среднего мозга, ядрами гипоталамуса и гипофизом, функциональное значение оптико-вегетативной системы у позвоночных было представлено [47], а также [67]. Тем не менее, существование «*dorsale hypothalamische Wurzel*», «*retino-hypothalamische Bahn*», проекций сетчатки в супраоптические ядра (SON) многими исследователями [51, 55 и др.] в течение ряда лет подвергалось сомнению, что было связано помимо всего прочего с техническим несовершенством методов визуализации безмякотных⁴ аксонов сравнительно немногочисленных ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) в составе RHT, число которых составляет приблизительно всего лишь 1% от общего количества ГКС [22], т.е. – 20-24 тысячи волокон у человека.

У млекопитающих и человека прямые ретино-гипоталамические нервные связи – филогенетически наиболее старая часть оптического нерва – представлены афферентными проекциями особых ГКС в отдельные клеточные скопления и ядра передних и средних отделов гипоталамуса: SON, передних отделов паравентрикулярной зоны, паравентрикулярные (PVN), супрахиазматические (SCN), ростральные части аркуатных ядер (ARC), серого бугра перивентрикулярной зоны, передней стенки зрительного кармана, нижние сегменты паллидоинфундибулярных ядер, медиальной (MPO) и латеральной (LPO) преоптических зон (RPO), передних и латеральных (HL) гипоталамических областей. К сетчатке следуют центрифугальные волокна от SON, SCN, PVN, ARC, медиальных и латеральных ядер RPO, ретикулярной формации [21, 22, 38, 40, 47, 67 и др.]. ГКС, входящие в состав RHT, отличаются более мелкими размерами сравнительно с основными нейронами зрительного нерва, отсутствием миелиновой оболочки, меньшей скоростью проведения нервных импульсов, характерным строением окончаний и способностью к нейрокринии, в связи с чем их называют вегетативными.

Базальный оптический корешок отделен от зрительных волокон поперечной комиссурой Гуддена. Он расположен базально по отношению к хиазме и, постепенно расширяясь, следует в базальное оптическое ядро и вступает в непосредственный контакт с глазодвигательным нервом. Задний гипоталамический корешок передает световые раздражения непосредственно к SON и PVN и далее через супраоптико-гипофизарный и паравентрикуло-гипофизарный пути – в гипофиз. Базальный оптический корешок обеспечивает связь сетчатки с парасимпатическим отделом, а задний гипоталамический корешок – с симпатическим отделом вегетативной нервной системы [21, 47].

Функциональное назначение добавочных волокон. По этому вопросу высказывались различные предположения, порой одними и теми же авторами. Так, например, [6], упоминая о «проводниках рефлекторного значения», которые отходят «от зрительных нервов через *chiasma* в серое вещество 3-го желудочка», предполагал, что «они имеют отношение к рефлекторному регулированию статической координации при посредстве зрительных импульсов», а функцию *tractus peduncularis transversus* видел в рефлекторной передаче зрительных импульсов в ретикулярную формацию.

С 30-х годов прошлого века в связи с развитием представлений о нейрокринии [74] стали появляться анатомо-гистологические предположения об участии RHT и световых раздражителей в выделении физиологически активного секрета нейронами гипоталамуса и гипофиза. Однако вплоть до 50-х годов одни нейроморфологи и физиологи пытались «привязать» ретино-гипоталамические волокна к обеспечению в основном зрительных функций – участию в регуляции ширины зрачка и уровня освещенности сетчатки, например. Другие [21, 67] полагали, что таким образом обеспечивается защита гипоталамуса от избытка света и регуляция фотовегетативных функций. Обсуждалась возможность участия оптических гипоталамических корешков и среднего оптического ядра в регуляции ликворообращения [47].

История проблемы RHT отмечена многолетним противостоянием сторонников E.Frey и его главного оппонента D.Bodian, что, по мнению некоторых авторов, на длительное время затормозило дальнейшие исследования ретино-гипоталамических связей.

Однако сопоставительный анализ гистоморфологических и физиологических исследований показал, что до 1970-х годов морфология RHT, физиология связей сетчатки и отдельных структур гипоталамуса, физиология функций RHT были представлены фактически самостоятельными разделами. Функция связей сетчатка – гипоталамус сравнительно подробно была раскрыта только для SCN.

В настоящее время отсутствует интегративная модель системообразующего фактора в механизмах деятельности RHT, которая учитывала бы специфику различных гипоталамических центров в процессах адаптации и гомеостаза организма в целом и его отдельных функциональных систем.

Некоторые аспекты функциональной нейрехимии RHT

Глутамат является основным нейротрансмит-

⁴ и потому тонких относительно аксонов, следующих в наружное колеччатое тело.

тером RHT во взаимодействии сетчатки с гипоталамическими ядрами, а последних с другими функциональными системами организма [39, 52, 84].

Активность трансмиссии глутамата в пресинаптических мембранах терминалей RHT в определенных сайтах гипоталамических ядер, а также чувствительность последних к свету модулируют моноаминовая (в т.ч. 5-HT_{1B}, 5-HT₇), ГАМК-системы, марихуана и каннабиоидные рецепторы CB1, CB2, регуляторные нейропептиды – полипептид, активирующий гипофизарную аденилат-циклазу (PACAP), NMDA и non-NMDA совместно с субстанцией P, мозговые нейротрофические факторы – BDNF [34, 76 и др.].

Супрахиазматические ядра. Волокна RHT имеют терминали в вентролатеральных отделах SCN на нейронах, иммунопозитивных к гастрин-рилизинг пептиду, вазоактивному кишечному пептиду (VIP-нейроны), а также в дорсомедиальных отделах SCN на вазопрессинергических нейронах (AVP-нейроны). При этом *in vitro*: AVP-нейроны содержат осцилляторы, которые синхронизируют ритмы в культурах тканей, биоритмы VIP-нейронов регулируются вазоактивным кишечным пептидом и глутаматом, однако последний не является биохимическим осциллятором, его действие направлено на VIP-нейроны [84]. AVP-, VIP- и соматостатинсинтезирующие нейроны SCN реагируют на укорочение светового периода снижением экспрессии m-PHC [44].

Под влиянием внешнего освещения SCN посредством химических сигналов (ц-АМФ, протеин-киназа С, глюкокортикоидные гормоны, ионы Ca²⁺) синхронизируют периферические осцилляторы (эндогенные биохимические часы) в тканях, вызывая экспрессию генов *per1* и *per2* (ответственных за цикличность биохимических процессов), которые, в свою очередь, запускают транскрипцию соответствующих протеинов [30].

Топография проекций сетчатки в различные отделы гипоталамуса

Если для связей сетчатки – зрительная кора сравнительно быстро была установлена четкая проекция по принципу «точка в точку», то в отношении RHT длительное время преобладало мнение о диффузном распределении его волокон в толще зрительного нерва [22, 55]. В течение последних лет благодаря использованию новых техник нейровизуализации были получены экспериментальные и морфологические данные о проекции некоторых областей сетчатки в соответствующие структуры гипоталамуса человека и других млекопитающих.

Грызуны. Установлено, что RHT разделяется на различные по морфо-функциональной организации медиальный и латеральный пучки. Медиальный следует в SCN и прилегающие структуры (передний гипоталамус и ретрохиазматическая область). Латеральный – из верхневисочных квадрантов сетчатки в LPO [62].

Важно отметить, что медиальный гипоталамус в сравнении с HL продуцирует большее разнообразие нейропептидов [82].

Человек. Установлено, что медиальные волокна RHT иннервируют вентральную часть SCN по всей длине, однако плотность терминалей постепенно уменьшается от передних отделов к задним. Медиальные волокна RHT в SCN контак-

тируют преимущественно с «нейротензиновыми» и VIP-нейронами, а также изредка с AVP-нейронами, локализованными в вентральной части SCN. Обнаружено незначительное число проекций волокон RHT в каудальной части SCN и передне-вентральной части гипоталамуса. Латеральные проекции следуют к SCN через вентральную часть вентро-медиального SON и латеральную область, которая, как известно, содержит центры голода, ярости, удовольствия [40].

Благодаря связям SON и SCN с перивентрикулярными полями, PVN, ARC, вентромедиальными, дорсомедиальными, медиобазальными ядрами, а также разнообразным экстрагипоталамическим связям афферентные сигналы из RHT распространяются по всему гипоталамусу [62]. Они подавляют секрецию мелатонина в эпифизе и воздействуют на другие церебральные структуры и, в частности, – на ретикулярную формацию продолговатого мозга и ядро одиночного тракта, высвобождение в нейрогипофизе окситоцина и вазопрессина из терминалей SON и PVN [47, 77], а также на вегетативную нервную систему и кору надпочечников [33], каннабиоидную, проопиомеланокортин-опиоидную [37], репродуктивную (секреция половых стероидов) системы, метаболизм, терморегуляцию и сон [44].

Оптические сигналы инициируют экспрессию гена NGFI-A и регулируют выделение гормона роста в перивентрикулярных ядрах (PerVN) гипоталамуса из соматостатиновых нейронов, которые получают проекции волокон RHT от сетчатки [78].

В завершение краткого обзора ретино-гипоталамических связей необходимо отметить, что их филогенез у позвоночных, вплоть до человека, отличается устойчивостью и даже незначительным (по сравнению с более молодыми структурами головного мозга) эволюционным прогрессом, они не утрачивают своего значения в отличие, например, от ольфакторно-вегетативных связей [21, 22, 67].

Локальная патология глазного дна – проблема не только офтальмологическая

Данные литературы [6, 7, 29, 41 и др.] свидетельствуют о наличии как тотальных, так и локальных патологических изменений (дегенеративных, воспалительных, обменных, токсических, сосудистых) глазного дна и деформаций перцептивного зрительного пространства (в т.ч. абсолютных и относительных, свето-цветовых и черно-белых, положительных и отрицательных скотом, изменений цветовых границ поля зрения) при различных заболеваниях и воздействиях. Так, например, по данным [7], «подтвержденные на секции капиллярные кровоизлияния в коре затылочной доли (на почве сердечной недостаточности) прижизненно проецировались в окружающее пространство в виде мешающих синих пятнышек».

Описаны [12] транзиторная правосторонняя гомонимная геми- (или верхнеквадрантная?) анопсия в течение приступа эндогенной депрессии, а также возникновение своеобразных по топографии и цветовым соотношениям преимущественно функциональных нарушений (в т.ч. цветоощущения и относительных скотомы) в поле зрения у пациентов на фоне приема транк-

визаторов (увеличение размеров слепого пятна, снижение критической частоты слияния мельканий), антидепрессантов (чаще по красно-зеленой оси), как правило, при отсутствии токсических повреждений сетчатки и зрительного нерва.

Первым симптомом начальной стадии меллириловой ретинопатии, протекающей в дальнейшем по типу пигментной дегенерации сетчатки, является повышение порога ощущения синего и зеленого цветов [50]. Механизмы нарушения зрительных функций связывают с влиянием психотропных препаратов на структуры лимбико-ретикулярного комплекса. В то же время установлено, что, например, для галоперидола непосредственной мишенью действия являются дофаминергические системы, как головного мозга, так и сетчатки. Применение многих психотропных препаратов (нейролептиков, транквилизаторов) приводит к накоплению пигментов в ганглиозных клетках сетчатки [63], что, в свою очередь, может привести к изменению функционирования незрительной системы сетчатка – головной мозг.

С вышеизложенным перекликаются данные о фотофилии⁵ у трети больных шизофренией [49]. Поскольку в патогенезе шизофренических психозов важное место отводится гиперпродукции в структурах мозга дофамина, который уменьшает реакцию сетчатки на свет, [49] полагают, что фотофилия имеет отношение к нейрофизиологическому субстрату шизофрении и, в частности, обусловлена нарушениями в нейроэндокринной системе и хронобиологических процессов.

У слепых женщин практически всегда развиваются нейроэндокринная патология и ановуляторные циклы, часто – аменорея.

В исследованиях [54] было показано, что у слепых пациентов с липофусциновой дегенерацией сетчатки при облучении глаз ярким (3000 лк) светом, тем не менее, возможно регулировать нейроэндокринную функцию, в частности, подавляя синтез мелатонина даже в большей степени, чем у здоровых испытуемых.

Дальнейший анализ характерной локальной патологии глазного дна/перцептивного зрительного пространства при различных нейропатологических синдромах составляет предмет отдельного исследования.

Основной вывод, который может быть полезен для исследователей нейропатологических синдромов, заключается в необходимости систематического сотрудничества с офтальмологами и мониторинга зрительных функций и состояния глазного дна на всем протяжении наблюдения пациента, начиная с первых признаков развития «неофтальмологического» заболевания. Данные, полученные в этом направлении, требуют новых подходов к их осмыслению и обработке.

Предпосылки для развития свето- и цветотерапии психовегетативных и неглубоких аффективных расстройств

Действие цвета проявляется на всех уровнях организации и во всех функциональных системах живого организма и психики, соответственно, от содержащих светопоглощающие пигменты биомолекул (хромопротеидов), фотохимических ре-

акций и биохимических циклов до наиболее сложных физиологических процессов, социально-психологических и культурных феноменов, имеет множество аспектов и направлений.

В современных методах свето- и цветотерапии [13] используются рефлекторные, вегетотропные, психофизиологические, нейроэндокринные, гуморальные, биоэнергетические (клеточное дыхание, фосфорилирование), иммунные, трофические и пластические, фотодинамические (с участием фото-сенситизаторов и протекторов), хронобиологические эффекты оптического излучения. Эти эффекты были открыты более 100 лет назад [2, 6, 15, 24, 27, 66, 70 и др.], подтверждены и дополнены современными работами.

Однако во многих областях медицины тщательно спланированные и контролируемые исследования сравнительной эффективности цветотерапии и ее результатов в катамнезе практически отсутствуют, что неизбежно влечет за собой ошибки I и II типа и, соответственно, ложноположительные и ложноотрицательные выводы.

Работы подобного рода, в которых цветосветовые воздействия имеют точкой приложения сетчатку, а клинической мишенью – пограничные нервно-психические расстройства, выполнены с недопустимыми методологическими ошибками. Наиболее распространенными являются редукция знаний из цветопсихологии к биологическим эффектам физических воздействий и нечеткое определение предмета исследований в дефинициях физиологических, психофизиологических, психологических, биотерапевтических и психотерапевтических эффекты.

При всем разнообразии способов, цветотерапия не отвечает требованиям доказательной медицины. И это обстоятельство, наряду с установленными психобиологическими эффектами цветного освещения, открывает широкие перспективы для проверки эффективности известных и создания на научной основе новых методов лечения с использованием оптического излучения.

В 1878 г. W.Köhler, анализируя взаимосвязь настроения и душевных болезней, отметил, что настроение является внешним проявлением заболевания. В основе последнего лежат функционально-органические изменения в головном мозге. И поэтому способность цвета влиять на эмоции еще не очевидна для обоснования хромотерапии нервно-психических заболеваний. Эта мысль актуальна и по сей день.

* * *

Теоретические предположения М.В.Ломоносова, Т.Юнга, Г.Л.Гельмгольца, Э.Геринга о природе зрения породили немало споров и в течение длительного времени были неоднократно подтверждены в различных экспериментальных исследованиях, заложив основы нового раздела науки – физиологии зрения. И, тем не менее, именно они в силу инерции научной мысли явились преградой для понимания сетчатки как *дистантного* рецептора гипоталамуса и адаптационно-гомеостатических функций организма. В недалеком прошлом ортодоксальные окулисты недоумевали по поводу возможности воздействия «через сетчатку глаз на ду-

⁵ Больные в состоянии психоза подолгу смотрят на Солнце, что в части случаев приводит к повреждению сетчатки. Впервые этот симптом был отмечен еще К. Jaspers, но детально изучен P.S.Kamp в 1990 г.

шевное состояние и тонус пациента при различных общих заболеваниях, ... диабете, гипертонической болезни, неврозах» [11].

Отказ от стереотипов классической физиологии зрения в исследовании механизмов воздействия света на гомеостаз и постепенное формирование представлений об оптико-гипоталамогипофизарном рефлексе, оптико-вегетативной [21, 47, 67] и фото-нейроэндокринной системах, включающих рецепторы сетчатки, РНТ, вегетативные центры гипоталамуса, циркадианные осцилляторы SCN, эпифиз, биохимические циклы метаболизма нейромедиаторов и нейрогормонов (катехоламины, серотонин, мелатонин) [59], наряду с клинико-патофизиологическими исследованиями сезонно рецидивирующих эндогенных аффективных расстройств [73, 79], привели к созданию *специфического метода лечения – фототерапии сезонных аффективных расстройств*⁶. Гипотеза о серотонинергическом механизме антидепрессивного эффекта яркого света была подтверждена в плацебо-контролируемых экспериментах с триптофановой диетой, а также тем, что светотерапия снижает избыточные реакции кортизола и пролактинна на м-хлорфенилпиперазин [48, 60].

В соответствии с общепринятой парадигмой и уровнем знаний тех лет терапевтическое воздействие светом осуществлялось, как на центральные, так и на периферические области сетчатки, которая по умолчанию была использована в качестве эквивалентного рецептора для SCN⁷.

Ретино-гипоталамическая функциональная система. Ретинорефлексогенные зоны. Рецептивное оптическое пространство

Анализ литературы и результатов собственных исследований [8, 9, 10, 16] позволил впервые обосновать:

- представление о ретинорефлексогенных зонах как о рецептивных зонах в парамакулярных и периферических отделах глазного дна, каждая из которых при воздействии на нее фотостимулами со стабильной проекцией способна отражать и модулировать активность и пластические свойства нервных центров той или иной функциональной системы благодаря проекциям в соответствующие гипоталамические структуры,
- модель ретино-гипоталамической ФС.

Предлагаемая модель имеет некоторые особенности.

1. Рецептивное [оптическое] пространство. Немаловажным компонентом активного адаптивного поведения животных и человека является организация и поиск такого светового⁸ климата, который способствует оптимизации психофизиологического состояния на уровне базальной чувствительности и аффективности. Операциональный образ структурирования этого климата может быть представлен моделью *рецептивного оптического пространства*.

Рецептивное [оптическое] пространство –

⁶ Из всех известных способов светотерапии нейропатологических синдромов лишь этот способ одобрен национальными органами здравоохранения в качестве научно обоснованного патогенетического метода.

⁷ Если сведения о неоднородности различных областей сетчатки с учетом зрительных функций и анатомии зрительного анализатора имеют почти вековую историю, то касательно ретино-гипоталамических связей, как подчеркивалось выше, до недавнего времени считалось, что волокна РНТ расположены диффузно в толще зрительного нерва и не имеют отчетливых проекций от сетчатки к гипоталамусу.

⁸ Определение «цветовой» отражает спектральную неоднородность пространства, и в данном контексте не имеет отношения к феномену цветовосприятия.

⁹ В отличие от активного, но бессознательного *преобразования* субъектом цвето-световой среды представляется вероятной также форма *адаптации* субъекта к рецептивному оптическому пространству за счет безусловнорефлекторного изменения ориентации головы, движений глаз и взора. Это, в свою очередь, предполагает новые подходы к проблеме онтогенеза *контекста* образа.

форма бессознательной организации субъектом квазистабильных [оптических] стимулов с учетом безусловных ретинорефлекторных реакций, возникающих при воздействии этими стимулами на парацентральные и периферические зоны сетчатки в условиях относительного торможения зрительных функций (зрительное ощущение, зрительное восприятие, движения глаз, аккомодация)⁹.

Установлено [8, 16], что в этих условиях при воздействии на сетчатку одновременно двумя (или более) стимулами различного цвета у человека, фиксирующего взглядом центр межстимульной зоны, возникают нерезко выраженные *незрительные протопатические ощущения и эмоции* в биномах «комфорт – дискомфорт», «более приятно – менее приятно». На основе этих ощущений/эмоций испытуемый выбирает наиболее комфортный стимульный паттерн, меняя взаиморасположение стимулов относительно межстимульной зоны (и, соответственно, относительно центральной области сетчатки).

Угловые размеры стабильного и квазистабильного стимулов, наряду с их локализацией на сетчатке, имеют определяющее значение для возникновения тех или иных ретинорефлекторных реакций [9], и существенно превышают максимально эффективный размер оптического стимула, соответствующего угловому размеру оп-центра рецептивного поля ГКС (как известно, приблизительно 1°). В частности, было показано [8, 9], что диапазон значений размеров стабильных стимулов, наиболее часто вызывающих висцеросенсорные реакции с отчетливой проекцией в различных частях тела, лежит в пределах от 2° до 8°.

Дальнейшее увеличение размеров стимулов приводит к постепенному стиранию локального характера висцеросенсорных реакций, которые постепенно трансформируются в протопатические ощущения и эмоции. Последние максимально выражены при использовании стабильных стимулов с размерами от 20° до 35° и квазистабильных стимулов – от 30° до 50°.

Самостоятельное значение для организма локальных висцеросенсорных ретинорефлекторных реакций в качестве полезного приспособительного результата в настоящее время не ясно. При использовании стабильных или квазистабильных стимулов с большими размерами воздействию подвергается одновременно несколько более мелких ретинорефлексогенных зон (определение см. ниже), что предполагает суммацию соответствующих возбуждений и их афферентный синтез в эмоциогенных структурах мозга, результатом чего являются вышеописанные ретинорефлекторные протопатические ощущения и эмоции.

2. Ретинорефлексогенные зоны (РРЗ) – топографически и топометрически определенные зоны глазного дна, воздействие на которые стабильными

и квазистабильными [8, 9] оптическими стимулами с определенной (резонансной) пространственно-временной организацией вызывает реакцию соответствующей ФС. Следует отметить, что предположения о возможном существовании на сетчатке особых зон, подобных биоактивным точкам организма, периодически обсуждаются в публикациях по иридо- и рефлексологии [18, 23]. Однако внешние проявления, условия, а также предполагаемые механизмы возникновения ретино-рефлекторных реакций существенно отличают их от других известных рефлекторных реакций, возникающих при стимуляции биоактивных точек.

При воздействии на моноквалитивные РРЗ (м-РРЗ) всегда возникают определенные стереотипные висцеросенсорные ощущения, напоминающие те «системные чувства», о которых неоднократно упоминал в своих работах И.М.Сеченов; м-РРЗ, составляющие однородное множество, группируются в пределах одной из поликвалитивных зон-матриц сетчатки, где могут быть локализованы также и другие м-РРЗ [8]. Локализация и количество м-РРЗ в каждой матрице варьируют у одного и того же испытуемого [8], что предполагает их дальнейшее исследование в качестве диагностического маркера при оценке функционального состояния отдельных функциональных систем и гипоталамических центров.

В настоящее время уточняется локализация различных РРЗ с применением методов объективного контроля висцеросенсорных и вегетовисцеральных реакций.

Резонансная конфигурация фотостимула – такая пространственно-временная организация его физических характеристик (длина волны, плотность энергии), при которой фотостимуляция РРЗ вызывает наиболее выраженные реакции соответствующей ретино-реактивной ФС. Определение резонансной конфигурации фотостимула имеет также важное значение для уточнения уровня локализации рецепторного аппарата РРЗ.

Уровень локализации РРЗ в слоях сетчатки. Топография РРЗ предполагает не только проекцию функционально определенной РРЗ на глазном дне, но также и уровень ее локализации в слоях сетчатки после получения достаточных знаний о структурно-морфологической организации рецепторного аппарата РРЗ. В этом плане помимо ГКС определенный интерес представляют амакриновые клетки, поскольку именно их синапсы отличаются наибольшим разнообразием нейромедиаторов сравнительно с другими нейронами сетчатки и поскольку они принимают энцефало-ретинальные волокна от структур, как зрительной системы, так и гипоталамуса.

Вероятные фоторецепторные системы в структуре РРЗ содержат альтернативные классическим зрительным опсином фотоактивные хромопротеиды, локализованные в различных слоях сетчатки вне колбочек и палочек. В частности, в ГКС в последние годы обнаружены соединения криптохромов Cry1 и Cry2 с витамином В2.

Неопсиновые фоторецепторы. Как установлено [64], эти соединения обладают максимумом чувствительности к излучению в сине-голубой части спектра. Внешнее освещение приводит к экспрессии в ГКС человека генов CRY1 и CRY2, которые в свою очередь индуцируют активность

циркадианных генов mPer1 и mPer2 в SCN, в результате чего происходит регуляция циркадианных ритмов [83].

Незрительные опсины. Фоторецептор меланопсин, как установлено [71], локализован у человека только в амакриновых и ганглиозных клетках сетчатки RHT, и обеспечивает «незрительные» функции – регуляцию циркадианных ритмов и супрессию эпифизального мелатонина. Назначение энцефалопсина и перопсина неизвестно. Предполагают [59] участие мелатонина из нефоторецепторных слоев сетчатки в передаче световых сигналов в нейроэндокринные клетки SCN и эпифиза. Интересной для понимания биологического значения РРЗ является эволюционная закономерность в ряду позвоночных: фоторецепторные системы, регулирующие незрительные гомеостатические функции, локализованы у млекопитающих в сетчатке, а у других животных экстраокулярно. Более того, как следует из работ [46], палочки и колбочки в реализации этих функций не участвуют.

Зрительные пигменты колбочек, согласно другим данным [86], могут опосредовать циркадианные процессы у человека.

3. Ретинореактивная ФС – ФС, для которой определены топографические и топометрические характеристики соответствующей ей РРЗ и резонансная конфигурация фотостимула.

В 1911 г. [6] предполагал рефлекторное воздействие света посредством tractus peduncularis transversus на ретикулярную формацию, иннервирующую деятельность внутренних органов. С учетом новых данных [8, 9], полученных в экспериментах с применением контактной линзы и световодов, обсуждается роль соматосенсорной коры, ядра солитарного тракта и внутренних органов в механизмах висцеросенсорных ретинорефлекторных реакций на стабильные стимулы. Вопрос о том, какие именно ФС и в какой степени являются ретино-реактивными, составляет предмет и определяет перспективу дальнейших исследований в направлении, обозначенном настоящей работой. В методологическом плане эта задача имеет неоднозначное решение, поскольку, как известно, гипоталамус регулирует обобщенные функции организма и не содержит структур, которые иннервируют отдельные органы. Раздражение отдельных гипоталамических зон вызывает комплексные реакции различных органов и систем, а некоторые внешне сходные реакции могут быть получены при раздражении различных зон гипоталамуса. С другой стороны, в ряде исследований последних лет показано, что различные нейропептиды имеют максимумы накоплений в соответствующих сайтах гипоталамических ядер, а например, вегетативная регуляция инсулинсекретирующей функции поджелудочной железы осуществляется в цепи PVN – дорсальное ядро вагуса – β-клетки панкреатических островков [1].

4. Центральное звено ретино-рефлекторного пути – афферентные и эфферентные нервные волокна, связывающие РРЗ и популяцию нейронов гипоталамо-ретикулярного комплекса в структуре нервного центра ретинореактивной ФС. Афферентные связи сетчатки и гипоталамуса у приматов и человека осуществляются в различных взаимодействующих ретино-церебральных

контурах, основной из которых – RHT [35].

5. Локальная специфичность влияния РРЗ посредством вегетативных ГКС на структуры гипоталамуса в отличие от преимущественно топографического принципа афферентации в зрительной системе? Этот вопрос должен определить содержание следующего логического этапа в исследованиях функциональной организации ретино-гипоталамических связей. Поскольку он до сих пор не обсуждался в печати, но принципиально важен в методологическом плане, то нуждается в более подробном обосновании.

Как известно, основной функцией зрительного анализатора является отражение внешних оптических свойств предметов исключительно в кодах нервных сигналов, синтез которых в *корковых экранных центрах* составляет основу для зрительного восприятия. Связи между рецептором, предетектором и детектором определяют характером соответствующих синапсов и являются жесткими.

Вегетативные ГКС в составе RHT передают *гипоталамическим ядерным центрам* сигналы не только в виде [медленных] нервных импульсов, но, не имея миелинового оболочки, способны к нейрокринии, синтезируют и выделяют в межклеточное пространство нейромодуляторы. Последние, несмотря на их объемное распространение в относительно ограниченном участке гипоталамуса, по-видимому, могут обеспечивать локальную специфическую модификацию глутаматергических синапсов и центров ретинореактивных ФС.

Так, например, соматостатиновые рецепторы 1 и 2 типов помимо соматостатинергических нейронов гипоталамуса обнаружены также в составе амакриновых клеток (синтез), в небольшом количестве ганглиозных клеток, у оснований мюллеровских клеток; иммунореактивность к соматостатину типа 2 имеет место в дофаминергических амакриновых клетках, у оснований мюллеровских клеток и внутри сегментов фоторецепторов колбочек [56]. В сетчатке и зрительном нерве обнаружены и другие нейропептиды, например, рилизинг-фактор лотеинизирующего гормона [29]. Мелатонин помимо эпифиза синтезируется также сетчаткой [80]. Сведений о влиянии цветного освещения сетчатки на квисквалатные (метабо-тропные) рецепторы в литературе не обнаружено.

Взаимодействие РРЗ и ретинореактивных ФС можно предполагать за счет экспрессии генов раннего реагирования *c-fos*, *c-jun*, *per1*, *per2*, IEGs, генов рилизинг-гормонов, а также с позиций локального иммунного ответа, при участии цитокинов [39, 72, 83 и др.].

Вышеизложенные рассуждения все же не дают ответ на один из главных для данной темы вопросов о биологическом назначении РРЗ.

6. Обратная афферентация воздействует на нервный центр ретино-реактивной ФС и, по-видимому, модулирует функциональную активность соответствующей РРЗ. Так, например, установлено [72], что серотонин снижает чувствительность SCN к свету, связывая пресинаптические 5-HT_{1B} рецепторы, локализованные на аксонах RHT; глутамат и PACAP взаимодействуют в терминалях аксонов RHT в определенных сайтах SCN, при этом PACAP модулирует активность глутамата [34].

Концепция ретино-гипоталамической функциональной системы и ретинорефлексогенных зон с ее ключевыми понятиями содержит как факты, так и гипотезы, которые нуждаются в экспериментальных исследованиях. Наряду с решением проблемы физиологии связей РРЗ – гипоталамус – организм, она может быть использована для разработки принципиально новых направлений в создании методов коррекции патологических состояний, представленных в различных областях медицины, но объединенных по основному признаку патогенеза – дезинтеграции функций гипоталамо-гипофизарно-ретикулярного комплекса. Полученные результаты [8, 9, 10, 16] показали, что ощущения, которые традиционно считаются элементарным неделимым психофизиологическим феноменом, имеют пространственную структуру, которую можно выявить в опытах с организацией испытуемыми квазистабильных стимулов и рецептивного оптического пространства. Это, в свою очередь, раскрывает новые перспективы для создания методов исследования глубинных слоев психики и их взаимоотношений с физиологическими механизмами эмоций и мотиваций.

Вопросы, которые поставлены в настоящей публикации, относятся к широкому кругу пограничных проблем физиологии, медицины и психологии. Их детальный анализ в объеме научного обзора невозможен, как невозможен и полный перечень ссылок. Поэтому авторы сочли целесообразным изложение отдельных аспектов проблемы в форме тезисов, рассчитывая на то, что заинтересованные специалисты без особых затруднений смогут получить дополнительные справочные сведения, пользуясь возможностями современных информационных технологий.

M.Yu.Busurin, T.G.Kopylova

Leading Directions of Elaboration of Methods of Treatment and Diagnostics of Neuropathological Syndromes. Retino-Hypothalamic Functional System

The leading directions in region of elaboration of methods of diagnostics and pathogenetic correction of neuropathological syndromes is defined as to study and to discovery of methods of «address» diagnostic and specific influences at the discriminative brain structures, which is central links of pathological systems and antisystems. A new technologies must be securing stereotaxical precision, locality, receptore electivity of correcting impacts. A conception of retino-hypothalamic functional system and retinoreflexogenoic zones in the regulation of state of organismus and single functional systems worked out at base of analysis of literature and own datas. It was discussed the possibility of creation of a new methods of correction of different pathological states by means of precise local impacts on elective structures of hypothalamus through the retinoreflexo-genetic zones, which were discovered in the paramacular and peripheral regions of retina. (Arch. Clin. Exp. Med. – 2002. – Vol. 11, N 3. – P. 376-386).

Key words: retina, hypothalamus, non-visual function of eye, retino-hypothalamic functional system, retinoreflexogenoic zones, receptive optical space, psychodiagnostics, treatment

Пріоритетний напрямок в розробці методів терапії і діагностики нейропатологічних синдромів. Ретино-гіпоталамічна функціональна система

Пріоритетний напрямок в області розробки методів діагностики і патогенетичної корекції нейропатологічних синдромів визначений як вивчення і пошук способів «адресних» діагностичних і специфічних терапевтичних впливів на окремі церебральні структури – центральні ланки патологічних систем і антисистем. Нові технології повинні забезпечувати стереотаксичну точність, локальність, рецепторну вибірковість впливів, що коригують. На підставі аналізу літератури і власних даних розроблена концепція ретино-гіпоталамічної функціональної системи і ретинорефлексогенних зон у регуляції стану організму і його окремих функціональних систем. Обговорюється можливість створення принципово нових методів корекції різних патологічних станів за допомогою прицільних локальних впливів на окремі структури гіпоталамуса через відповідні ретинорефлексогенні зони, виявлені в парамакулярних і периферичних областях сітківки. (Арх. клін. експ. мед. – 2002. – Т. 11, № 3. – С. 376-386).

ЛИТЕРАТУРА

1. Акмаев И.Г. Проблемы и перспективы развития нейромимноэндокринологии // Проблемы эндокринологии. – 1999. – Т.45, №5. – С. 3-8.
2. Акопенко А.Ф. К вопросу о цветовом лечении (хромотерапии) при душевных болезнях. Влияние цветных лучей на скорость психических процессов (Психометрическое исследование) // Врач. – 1899. – №35. – С. 1023-1026, №36. – С.1042-1049.
3. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. – М.: Медицина, 1974. – 446 с.
4. Арушанян Э.Б. Водитель циркадианного ритма – супрахиазматическое ядро гипоталамуса как возможная мишень для действия психотропных средств // Эксперим. и клин. фармакол. – 1998. – Т.61, № 3. – С. 67-73.
5. Аршавский И.А. Принцип доминанты в индивидуальном развитии организма // Журн. высш. нервн. деят. – 1993. – Т.43, № 4. – С. 785-794.
6. Бехтерев В.М. Общая диагностика болезней нервной системы. Ч. 1. – С.-Пб.: Изд-е К.Л.Риккера, 1911. – С. 121-131.
7. Бинг Р., Брюкнер Р. Мозг и глаз (Пер с нем.). – Ленинград: Медгиз, 1959. – 194 с.
8. Бусурин М.Ю., Копылова Т.Г. Ретинорефлекторные реакции: висцеросенсорные или вегетовисцеральные? // Арх. клин. эксп. мед. – 2001. – Т.10, №2. – С. 131.
9. Бусурин М.Ю., Копылова Т.Г. Рецептивное оптическое пространство человека: феноменология, психофизиологические аспекты и методологические подходы к исследованию // Сучасні проблеми біофізики / В.М.Казаків, М.Ф.Шуба (ред.). – Донецьк: Лебідь, 2001. – С. 188-207.
10. Бусурин М.Ю., Копылова Т.Г., Гурьянов В.Г. Анизотропия рецептивного оптического пространства // Арх. клин. эксп. мед. – 2001. – Т.10, №2. – С. 132.
11. Волков В.В., Шамишинова А.М., Розенблюм Ю.З., Яковлев А.А. Физиологические основы цветового зрения и его нарушения // Клиническая физиология зрения. – Москва: АО «РусОМед», 1993. – С. 259.
12. Гольдовская И.Л. Психотропная терапия и орган зрения. – Москва: Медицина, 1987. – 128 с.
13. Готовский Ю.В., Вышеславцев А.П., Косарева Л.Б. и др. Цветовая светотерапия. – Москва: ИМЕДИС, 2001. – 432 с.
14. Казаков В.Н. Черты эволюции лимбического мозга // Арх. клин. эксп. мед. – 1998. – Т.7, №1 (приложение). – С. 18-26.
15. Кондратьев А.И. Несколько опытов о влиянии различного освещения на течение искусственного гнойного заражения у животных // Врач. – 1880. – Т.1, №9. – С. 154-155.
16. Копылова Т.Г., Бусурин М.Ю. Рецептивное оптическое пространство и восприятие поверхности // Вестн. гиг. эпид. – 2001. – Т.5, №1. – С. 113-118.
17. Крайцов П.Я., Натрус Л.В. Кортикофугальні впливи на нейронну активність емоціогенно-мотиваційних зон гіпоталамуса // Нейрофізіологія. – 1998. – Т. 30, №6. – С. 473-478.
18. Кривенко В.В., Потебня Г.П., Лисовенко Г.С., Сядро Т.А. Нетрадиционные методы диагностики и терапии. – Киев: Наукова думка, 1990. – С. 128-135.
19. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы: Руководство. – Москва: Медицина, 1997. – 352 с.
20. Лапоногов О.А., Антоненко В.Г. Стереотаксический метод операций в нейрохирургии // Укр. журн. малоінваз. эндоскопич. хірургії. – 1997. – Т.1, №1. – С. 50-53.
21. Маркелов Г.И. Оптико-вегетативная система // Невропатол. психиатр. – 1945. – Т. 3, №14. – С. 3-11.
22. Новохатский А.С. Анатомические связи зрительных путей с гипоталамусом // Офтальм. журн. – 1957. – № 2. – С. 100-103.
23. Потебня Г.П., Лисовенко Г.С., Кривенко В.В. Клиническая и экспериментальная иридология. – Киев: Наукова думка, 1995. – 264 с.
24. Спиртов И.Н. О влиянии цветного освещения на умственную работу // Юбилейный сборник трудов по психиатрии и невропатологии, посвящ. В.М.Бехтереву. – 1903. – Т.1. – С. 85-102.
25. Судаков К.В. Системное построение функций человека. – М.: ИИФ им. П.К.Анохина РАМН, 1999. – 15 с.
26. Тополянский В.Д., Струковская М.В. Психосоматические расстройства. – Москва: Медицина, 1986. – С. 79-86.
27. Цеханский Г.К. О терапевтическом действии цвета // Медицинское обозрение. – 1899. – Т.26, №1. – С. 593-599.
28. Цымбалюк В.И., Верхольцова Т.П., Слынько Е.И. Нейрохирургическое лечение психических заболеваний. – Киев, 1997. – С. 35-37.
29. Balcer L.J., Lynch D.R., Galetta M.D. Neuroophthalmology of the pregeniculate afferent visual system // J. Neuro-Ophthalm. – 1997. – Vol.17, №2. – P. 127-142.
30. Balsalobre A., Marcacci L., Schibler U. Multiple signaling pathways elicit circadian gene expression in cultured Rat-1 fibroblasts // Curr. Biol. – 2000. – Vol.10, №20. – P. 1291-1294.
31. Berga S.L. Hypothalamic pituitary gonadal axis: Stress induced gonadal compromise // J. Musculoskelet. Pain. – 1998. – Vol.6, №3. – P. 61-62.
32. Broseta J., Barcia-Salorio J.L., Roldan P. et al. Stereotactic subcaudate tractotomy. Long term results and measuring of effects on psychiatric symptoms. – 1979. – P. 12-37.
33. Buijs R.M., Wortel J., Van Heerikhuizen J.J. et al. Anatomical and functional demonstration of a multisynaptic suprachiasmatic nucleus adrenal (cortex) pathway // Eur. J. Neurosci. – 1999. – Vol.11, №5. – P. 1535-1544.
34. Chen D., Buchanan G.F., Ding J.M. et al. Pituitary adenylyl cyclase-activating peptide: a pivotal modulator of glutamatergic regulation of the suprachiasmatic circadian clock // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1999. – Vol.96, №23. – P. 13468-13473.
35. Chevassus-au-Louis N., Cooper H.M. Is there a geniculohypothalamic tract in primates? A comparative immunohistochemical study in the circadian system of strepsirhine and haplorhine species // Brain Res. – 1998. – Vol.805, №1-2. – P. 213-219.
36. Chou T.C., Bjorkum A.A., Gaus S.E. et al. Afferents to the Ventrolateral Preoptic Nucleus // J. Neurosci. – 2002. – № 22. – P. 977-990.
37. Corchero J., Fuentes J.A., Manzanares J. Chronic treatment with CP-55,940 regulates corticotropin releasing factor and proopiomelanocortin gene expression in the hypothalamus and pituitary gland of the rat // Life Sci. – 1999. – Vol.64, №11. – P. 905-911.
38. Costa M.S., Santee U.R., Cavalcante J.S. et al. Retinohypothalamic projections in the common marmoset (Callithrix jacchus): A study using cholera toxin subunit // B. J. Comp. Neurol. – 1999. – Vol.415, №3. – P. 393-403.
39. Crosio C., Cermakian N., Allis C.D., Sassone-Corsi P. Light induces chromatin modification in cells of the mammalian circadian clock // Nat. Neurosci. – 2000. – Vol.3, №12. – P. 1241-1247.
40. Dai J., Van der Vliet J., Swaab D.F., Buijs R.M. Human retinohypothalamic tract as revealed by in vitro postmortem tracing // J. Comp. Neurol. – 1998. – Vol.397, №3. – P. 357-370.
41. Diederich N.J., Pieri V., Goetz C.G. Visual hallucinations in Parkinson and Charles Bonnet Syndrome patients. A phenomenological and pathogenetic comparison // Fortschr. Neurol. Psychiatr. – 2000. – Vol.68, №3. – P. 129-136.
42. Dijk D.-J., Lockley S. W. Functional Genomics of Sleep and Circadian Rhythm: Invited Review: Integration of human sleep-wake regulation and circadian rhythmicity // J. Appl. Physiol. – 2002. – Vol.92. – P. 852-862.

43. *Duke-Elder S.* The anatomy of the visual system. – London., 1961. – P. 11.
44. *Duncan M.J.* Photoperiodic regulation of hypothalamic neuropeptide messenger RNA expression: effect of pinealectomy and neuroanatomical location [Research report] // *Molecular Brain Research.* – 1998. – Vol.57, №1. – P. 142-148.
45. *Elenkov I.J., Webster E.L., Torpy D.J., Chrousos G.P.* Stress, corticotropin-releasing hormone, glucocorticoids, and the immune/inflammatory response: acute and chronic effects // *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* – 1999. – Vol.876. – P. 1-11; discussion 11-13.
46. *Freedman M.S., Lucas R.J., Soni B. et al.* Regulation of mammalian circadian behavior by non-rod, non-cone, ocular photoreceptors // *Science.* – 1999. – Vol.284. – P. 502-504.
47. *Frey E.* 4. Vergleichendan-anatomische Untersuchungen über die basale optische Wurzel, die Commissura transversa Gudden und über eine Verbindung der Netzhaut mit dem vegetativen Gebiet im Hypothalamus durch eine «dorsale hypothalamische Wurzel» des Nervus opticus bei Amnioten // *Schweiz. Arch. f. Neurol. u. Psychiat.* – 1937. – Vol.39. – P. 255-290.
48. *García-Borreguero D.M., Jacobsen F.M., Murphy D.L. et al.* Hormonal responses to the administration of m-chlorophenylpiperazine in patients with seasonal affective disorder and controls // *Biol. Psychiat.* – 1995. – Vol.37. – P. 740-749.
49. *Gerbaldo H., Thaker G., Cassady Sh.* Sun gazing and photophilia in schizophrenia // *Amer. J. Psychiat.* – 1991. – Vol.148, №5. – P. 693.
50. *Giannini A.J., Mahar P.J.* An unusual ocular complication of thioridazine // *Int. J. Psychiat. Med.* – 1981. – Vol.10, №3. – P. 217-219.
51. *Giolli R.A.* An experimental study of the accessory optic system in the cynomolgus monkey // *J. Comp. Neurol.* – 1963. – Vol.121. – P. 89-108.
52. *Gu G., Varoqueaux F., Simerly R.B.* Hormonal regulation of glutamate receptor gene expression in the anteroventral periventricular nucleus of the hypothalamus // *J. Neurosci.* – 1999. – Vol.19, №8. – P. 3213-3222.
53. *Gudden B.* Ueber den Tractus peduncularis transversus // *Arch. Psych.* – 1870. – Vol.11. – P. 415-423.
54. *Hatonen T., Laakso M.L., Heiskala H. et al.* Bright light suppresses melatonin in blind patients with neuronal ceroid-lipofuscinoses // *Neurology.* – 1998. – Vol.50, №5. – P. 1445-1450.
55. *Hayhow W.R.* The Accessory Optic System in the Marsupial Phalanger, *Trichosurus vulpecula* (an experimental degeneration study) // *J. Comp. Neurol.* – 1966. – Vol.126, №4. – P. 653-672.
56. *Helboe L., Moller M.* Localization of somatostatin receptors at the light and electron microscopical level by using antibodies raised against fusion proteins // *Prog. Histochem. Cytochem.* – 2000. – Vol.35, №1. – P. 3-64.
57. *Jo Y.-H., Role L.W.* Coordinate Release of ATP and GABA at In Vitro Synapses of Lateral Hypothalamic Neurons // *J. Neurosci.* – 2002. – № 22. – P. 4794-4804.
58. *Kandel E.R.* Biology and future of psychoanalysis: a new intellectual framework for psychiatry revisited // *Am. J. Psychiatry.* – 1999. – Vol.156 – P. 505-524.
59. *Korf H.W., Schomerus C., Stehle J.H.* The pineal organ, its hormone and the photoneuroendocrine system // *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.* – 1998. – Vol.146. – P. 1-100.
60. *Lam R.W., Gorman C.P., Michalon C.P. et al.* Multicenter placebo-controlled study of fluoxetine in seasonal affective disorder // *American J. Psychiat.* – 1996. – Vol.152. – P.1765-1770.
61. *Laming P.R., Kimelberg H., Robinson S. et al.* Neuronal-glia interactions and behaviour [Review] // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* – 2000. – Vol.24, №3. – P. 295-340.
62. *Leak R.H., Card J.P., Moore R.Y.* Suprachiasmatic pacemaker organization analyzed by viral transsynaptic transport // *Brain Res.* – 1999. – Vol.819, №1-2. – P. 23-32.
63. *Meier-Ruge W.* Toxicologische Testung und der Netzhaut / O.Hockwin (Ed.) // *Arzneimittelnebwirkungen am Auge.-Stuttgart* – New York, 1977. – S. 300-318.
64. *Miyamoto Y., Sancar A.* Vitamin B2-based blue-light photoreceptors in the retinohypothalamic tract as the photoactive pigments for setting the circadian clock in mammals // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1998. – Vol.95, №11. – P. 6097-6102.
65. *Mizoguchi K., Yuzurichara M., Ishige A. et al.* Chronic stress induces impairment of spatial working memory because of prefrontal dopaminergic dysfunction // *J. Neurosci.* – 2000. – Vol.20, №4. – P.1568-1574.
66. *Moleschott J.* Ueber den Einfluss des Lichts auf die Menge der vom Thierkörper ausgeschiedenen Kohlensäure // *Wien. medicin. Wochenschr.* – 1855. – Vol.43. – P. 681-689.
67. *Mosinger M.* Anatomie de l'hypothalamus et du sous-thalamus élargi (Cyto-architectonie, voies de conduction, histo-physiologie) // *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.* – 1950. – Vol.65. – P.135-186.
68. *Nichterlein O.E., Goldby F.* An experimental study of optic connexions in the sheep // *J. Anat. (London).* – 1944. – Vol.78. – P. 59-67.
69. *Pi X.J., Grattan D.R.* Increased Prolactin Receptor Immunoreactivity in the Hypothalamus of Lactating Rats // *J. Neuroendocrinol.* – 1999. – Vol.11, №9. – P. 693-705.
70. *Ponza.* De l'influence de la lumière colorée dans le traitement de la folie // *Annales medico-psychologiques: J. destine a recueillir tous les documents relatives a l'aliénation mentale aux névroses et a la médecine légale des aliénés.* – 1876. – Vol.34, №15. – P. 20-25.
71. *Provencio I., Rodriguez I.R., Jiang G. et al.* A novel human opsin in the inner retina // *J. Neurosci.* – 2000. – Vol.20, №2. – P. 600-605.
72. *Rea M.A.* Photic entrainment of circadian rhythms in rodents // *Chronobiol. Int.* – 1998. – Vol.15, №5. – P. 395-423.
73. *Rosenthal N.E., Sack D.A., Gillin J.D. et al.* Seasonal affective disorder: A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy // *Arch. Gen. Psychiatr.* – 1984. – Vol. 41. – P. 72-80.
74. *Scharrer E.* Die Lichtempfindlichkeit blinder Elritzen. I. Untersuchungen über das Zwischenhirn der Fische // *Z. Vergl. Physiol.* – 1928. – Vol. 7. – P. 1-38.
75. *Singh A., Petrides J.S., Gold P.W. et al.* Differential hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity to psychological and physical stress // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol.84, №6. – P. 1944-1948.
76. *Smith B.N., Sollars P.J., Dudek F.E., Pickard G.E.* Serotonergic modulation of retinal input to the mouse suprachiasmatic nucleus mediated by 5-HT1B and 5-HT7 receptors // *J. Biol. Rhythms.* – 2001. – Vol.16, №1. – P. 25-38.
77. *Stern J.E., Galarreta M., Foehring R.C. et al.* Differences in the properties of ionotropic glutamate synaptic currents in oxytocin and vasopressin neuroendocrine neurons // *J. Neurosci.* – 1999. – Vol.19, №9. – P. 3367-3375.
78. *Tanaka M., Iijima N., Amaya F. et al.* NGFI-A gene expression induced in the rat suprachiasmatic nucleus by photic stimulation: spread into hypothalamic periventricular somatostatin neurons and GABA receptor involvement // *Eur. J. Neurosci.* – 1999. – Vol.11, №9. – P. 3178-3184.
79. *Terman M., Terman J.S., Quitkin F.M. et al.* Light therapy of seasonal affective disorder: A review of efficacy. – 1987. – P. 5-28.
80. *Touitou Y.* Melatonin: hormone and medication // *C. R. Seances Soc. Biol. Fill.* – 1998. – Vol.192, №4. – P. 643-657.
81. *Tsai C.* The optic tract and centres of the opossum, *Didelphis virginiana* // *J. Comp. Neurol.* – 1925. – Vol.39. – P. 173-216.
82. *Van den Pol A.N., Gao X.-B., Obrietan K. et al.* Presynaptic and postsynaptic actions and modulation of neuroendocrine neurons by a new hypothalamic peptide, hypocretin/orexin // *J. Neurosci.* – 1998. – Vol.18, №19. – P. 7962-7991.
83. *Vitaterna M.H., Selby C.P., Todo T. et al.* Differential regulation of mammalian period genes and circadian rhythmicity by cryptochromes 1 and 2 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1999. – Vol.96, №21. – P. 12114-12119.
84. *Watanabe K., Vanecek J., Yamaoka S.* In vitro entrainment of the circadian rhythm of vasopressin-releasing cells in suprachiasmatic nucleus by vasoactive intestinal polypeptide // *Brain. Res.* – 2000. – Vol.877, №2. – P. 361-366.
85. *Yong J.Z.* The photoreceptors of lampreys. II. The functions of the pineal complex // *J. Exp. Biol.* – 1935. – Vol.12, №3. – P. 254-270.
86. *Zeitler J.M., Kronauer R.E., Czeisler C.A.* Photopic transduction implicated in human circadian entrainment // *Neuroscience Letters.* – 1997. – Vol.232, №3. – P. 135-138.
87. *Zheng H., Corkern M. M., Crousillac S. M. et al.* Neurochemical phenotype of hypothalamic neurons showing Fos expression 23 h after intracranial AgRP // *Am. J. Physiol.* – 2002. – Vol.282. – P. 1773-1781.
88. *Zobel A.W., Yassouridis A., Frieboes R.M., Holsboer F.* Prediction of medium-term outcome by cortisol response to the combined dexamethasone-CRH test in patients with remitted depression // *Am. J. Psychiatry.* – 1999. – Vol.156, №6. – P. 949-951.

Надійшла до редакції: 09.09.2002.