Главный редактор
Калуев А.В.
к.б.н., PhD, Национальный институт здоровья, Национальный институт психического здоровья, Бетесда, США

Заместители главного редактора
Буриков А.А.
д.б.н. проф., зав. каф. общей биологии, Ростовский государственный педагогический университет, Ростов-на-Дону
Сидоров П.И.
д.м.н. проф. академик РАМН, ректор Северного государственного медицинского университета, Архангельск

Ответственный секретарь
Зиневич Н.А.
Университет Тампере, Тампере, Финляндия

Редакторы секций
Биологическая аддиктология
Соловьев А.Г.
д.м.н. проф., зав. каф. наркологии и токсикологии, проректор Северного государственного медицинского университета, Архангельск
Молекулярная нейробиология
Пастухов Ю.Ф.
д.б.н. проф., зав. лаб. института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН, Санкт-Петербург
Нейроиммунофизиология
Клименко В.М.
д.м.н. проф., зав. физиологическим отделом им. И.П. Павлова, Институт экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург
Нейрофармакология
Шабанов П.Д.
д.м.н. проф., зав. каф. фармакологии Военно-Медицинской академии, Санкт-Петербург
Нейрофизиология
Фингелькурц Ан.А., Фингелькурц Ал.А.
к.б.н., рук. Центра научных технологий по изучению мозга и психики, Эспу, Финляндия
Нейроэтология, нейрохимия и нейрогенетика поведения
Калуев А.В.
к.б.н., PhD, Национальный институт здоровья, Национальный институт психического здоровья, Бетесда, США
Проблемы сомнологии
Ковальзон В.М.
д.б.н. проф., в.н.с., Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН, Москва
Клиническая и биологическая психиатрия
Сыропятов О.Г.
д.м.н. проф., президент Российского общества биопсихиатрии, директор Исследовательского центра консультативной психиатрии и психотерапии, Киев, Украина
Сенсорные системы
Макарчук Н.Е.
д.б.н. проф., директор НИИ физиологии им. П. Богача, зав. каф. физиологии человека и животных Киевского Национального Университета, Киев, Украина
Теоретическая нейробиология и нейрокибернетика
Вербицкий Е.В.
к.б.н., зав. лаб., НИИ нейрокибернетики им. А.Б. Когана РГУ, Ростов-на-Дону
Эволюционная нейробиология
Соллертинская Т.Н.
д.б.н. проф., в.н.с., Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН, Санкт-Петербург
Эпилептология
Чепурнов С.А.
д.б.н. проф., биологический факультет, МГУ, Москва
Кириленко Я.В.
Dr. Med., психиатрическая клиника Бремена, Германия
Клиническая неврология
Грачев Ю.В.
д.м.н., в.н.с., НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва
История нейронаук
Голиков Ю.П.
к.б.н., рук. музея истории ИЭМ, Институт экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург

Нейронауки

Международный научно-практический журнал

2(2)—2005

Содержание номера:

Молекулярная и клеточная нейробиология

Пастухов Ю.Ф., Екимова И.В.
Молекулярные, клеточные и системные механизмы протективной функции белка теплового шока 70 кДа 3

Сенсорные системы

Чернинский А.А., Зима И.Г., Макарчук Н.Е., Пискорская Н.Г., Крижановский С.А., Тукаев С.В.
Особенности субъективной оценки человеком запахов растительных эфирных масел 26

Биологическая аддиктология

Балясникова И.В., Сидоров П.И., Соловьев А.Г., Прокофьева Е.Ю.
Состояние сетчатой оболочки при алкогольно-суррогатных отравлениях 29

Клиническая и биологическая психиатрия

Сыропятов О.Г., Дзеружинская Н.А.
Индивидуализация лечения маниакальных состояний. Лекция 32

Сыропятов О.Г., Дзеружинская Н.А.
Об эффективности применения антидепрессанта нового поколения тианептина в лечении неврастении 38

Нейроиммунофизиология

Макаренко А.Н., Миронюк Ю.Н., Моложавая О.С., Позур В.К.
Иммунореактивность при экспериментальном моделировании острого аутогеморрагического биполушарного инсульта на фоне стафилококковой инфекции с циклофосфан-индуцированной иммуносупрессией у крыс 42

Эпилептология

Калуев А.В.
Нейростероидный гормон витамин Д и эпилепсия. Краткое сообщение 46

Научная хроника

9-я Международная конференция по нейронаукам "Стресс и поведение" 47

Юбилеи

И.П. Лапину — 75 лет 50

Информация

Российское нейробиологическое общество (РНО) 51
Российское общество биопсихиатрии (РОБП) 51
Календарь конференций 52

Editorial Board

Editor-in-Chief

Allan V. Kalueff
PhD, National Institute of Health,
National Institute of Mental Health,Bethesda (USA)

Co-Editors

Aleksei A. Burikov
Prof., PhD, DSci, Rostov State University (Russia)

Pavel I. Sidorov
Acad. Prof., PhD, MD, Northern State Medical University (Russia)

Secretary

Natalia A. Zinevych
PE, University of Tampere, Tampere, Finland

Section Editors

Biological Addictology
Andrey G. Solovyov
Prof., PhD, MD, Northern State Medical University (Russia)

Molecular Neurobiology
Yuriy F. Pastuhov
Prof., PhD, DSci, Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry (Russia)

Neuroimmunophysiology
Viktor M. Klimenko
Prof., PhD, MD, Institute of Experimental Medicine (Russia)

Neuropsychopharmacology
Petr D. Shabanov
Prof., PhD, MD, Military Medical Academy (Russia)

Neurophysiology
Andrei A. Fingelkurts
Aleksander A. Fingelkurts
PhD, PhD, Brain and Mind Technologies Research Center (Finland)

Behavioural Neuroscience, Neurogenetics and Neurochemistry
Allan V. Kalueff
PhD, National Institute of Health,
National Institute of Mental Health,Bethesda (USA)

Somnology
Vladimir M. Kovalzon
Prof., PhD, DSci, Institute of Ecology and Evolution (Russia)

Clinical and Biological Psychiatry
Oleg G. Syropiatov
Prof., PhD, MD, Psychiatry and Psychotherapy Research Center (Ukraine)

Sensory Systems
Nikolai E. Makarchuk
Prof., PhD, DSci, Kiev National University (Ukraine)

Theoretical Neuroscience and Neurocybernetics
Evgeniy V. Verbitskyy
PhD, Neurocybernetics Research Institute (Russia)

Evolutionary Neuroscience
Tatyana N. Sollertinskaya
Prof., PhD, DSci, Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry (Russia)

Epileptology
Sergey A. Chepurnov
Prof., PhD, DSci, Biology faculty,
Moscow State University (Russia)
Yana V. Kyrylenko
MD, Psychiatry Clinic Bremen (Germany)

Clinical Neurology
Yuriy V. Grachev
PhD, MD, Institute of General Pathology and Pathophysiology (Russia)

History of Neuroscience
Yuriy P. Golikov
PhD, Museum of IEM History, Institute of Experimental Medicine (Russia)

The Russian Journal of Neuroscience

Official Journal of The Russian Neuroscience Society
and The Russian Society for Biopsychiatry

2(2)—2005

Content:

Molecular and cellular Neurobiology

Pastukhov Yu.F., Ekimova I.V.
Molecular, cellular and systemic mechanisms of protective function of heat shock protein 70 kDa (invited review) 3

Sensory Systems

Cherninsky A.O., Zyma I.G., Makarchuk M.Yu., Piskorska N.G., Kryzhanovsky S.A., Tukaev S.V.
Pecularities of individual perception of plant ether oils flavours in humans . 26

Biological Addictology

Balyasnirjva I.V., Sidorov P.I., Soloviev A.G., Prokofjeva E.U.
Condition of the retina under alcohol and toxic poisonings. 29

Clinical and Biological Psychiatry

Syropiatov O.G., Dzeruzhinskaya N.A.
Personalising therapy of maniacal states 32

Syropiatov O.G., Dzeruzhinskaya N.A.
Efficiency of tianeptine, an antidepressant of new generation, in treatment of a nervosism 38

Neuroimmunophysiology

Makarenko A.N., Mironyuk Yu.N., Molozhavaya O.S., Pozur V.K.
Rats immunoreactivity in the experimental model of acute autohemorrhagic bi-hemispheric insult under staphylococcus infections with cyclophosphan-induced immunosuppression 42

Epileptology

Kalueff A.V.
Neurosteroid hormone vitamin D and epilepsy: Brief communication 46

Scientific chronicle

9-я Международная конференция по нейронаукам "Стресс и поведение" 48

Anniversaries

75 years to Professor I.P. Lapin 50

Information

The Russian Neuroscience Society (RNS). 51
The Russian Society for BioPsychiatry (RSBP) 51
Calendar of events 52

Молекулярные, клеточные и системные механизмы протективной функции белка теплового шока 70 кДа*

ПАСТУХОВ Ю.Ф., ЕКИМОВА И.В.

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Белок стресса, или белок теплового шока 70 кДа (БТШ70) является основным компонентом одной из наиболее консервативных систем защиты клеток и организмов от различных повреждающих факторов, без которой невозможно представить эволюцию жизни на Земле: "стаж работы" этой системы составляет около 4 млрд лет, начиная с прокариот. В обзоре рассмотрены базовые молекулярные, клеточные и системные механизмы протективных эффектов эндогенного и экзогенного БТШ70. В первой части описаны фундаментальные механизмы шаперонной активности и регуляции экспрессии БТШ70. Во второй части приведены данные о молекулярных механизмах увеличения содержания БТШ70 в различных клетках и тканях млекопитающих, включая нервную систему, его участии в защите синаптических процессов в ЦНС и его роли в повышении устойчивости клеток и организмов к тепловому, болевому, психоэмоциональному стрессу, физической нагрузке, лихорадке, сепсису, эндо- и экзотоксинам и другим повреждающим факторам. В третьей части обзора изложены пока еще мало изученные молекулярные механизмы выхода БТШ70 из клетки и гипотезы о внеклеточном БТШ70 как сигнале "опасности", мобилизующем иммунную и эндокринную системы при стрессе и действии патогенных факторов. В четвертой части обсуждаются возможные молекулярные механизмы интернализации экзогенного БТШ70 в клетках, его протективные эффекты на клеточном уровне, цитокиновая функция шаперонов и ее связь с их контаминацией липополисахаридом. Описаны результаты пионерского исследования авторов о влиянии БТШ70 на физиологические функции у теплокровных животных в не-стрессовых условиях, а также в период реабилитации после умеренного психоэмоционального стресса и "тяжелого" стресса, имитирующего у животных элементы стресса "заложника". Приведены данные об участии основной тормозной системы мозга — ГАМК-ергической и гормона стресса кортикостерона в реализации нейропротективных, стресс-лимитирующих эффектов экзогенного БТШ70. Заключительная часть обзора содержит анализ работ, проведенных на клеточных системах, лабораторных животных и трансгенных моделях, в которых показан высокий терапевтический потенциал эндогенного и экзогенного БТШ70.

***Ключевые слова**: эндогенный и экзогенный белок теплового шока, протективные эффекты, молекулярные механизмы, клеточные системы, физиологические функции, стресс, протективный потенциал, теплокровные животные*

Введение

Прошел достаточно длительный период, прежде чем возник интерес к протективной функции белков теплового шока (БТШ), были сформулированы первые обобщения и были по достоинству оценены их фундаментальное значение для эволюции живых организмов и огромный терапевтический потенциал. Открытие БТШ было связано с тепловым стрессом. В 1962 г. Ф.А. Ритосса [194] обнаружил дополнительные пуффы на хромосомах слюнных желез, т.е. специфическую генную активацию у плодовых мушек Drozophila melanogaster larvae после содержания их при повышенной температуре в инкубаторе. Расшифровка групп белков, синтезированных в слюнных железах после теплового шока, была выполнена только 12 лет спустя [214]. Основные исследования были развернуты, начиная с 80—90-х годов; большинство их было посвящено изучению свойств белка массой 70 кДа (БТШ70). Постепенно стало очевидным, что система БТШ, особенно белков, относящихся к семейству БТШ70, является одной из самых консервативных систем клетки. Выяснилось, что БТШ представлены во всех клетках и организмах, от археобактерий до человека. У человека содержится 11 разных генов, кодирующих семейство БТШ70 [211]. Между членами семейства существует поразительная аминокислотная гомология (60—78%), а аминокислоты в БТШ70 человека и кишечной палочки Escherichia coli (DnaK) идентичны на 47% [122]. Это согласуется с мнением Е.М. Крепса об исключительно консервативной природе эволюционного процесса, сохраняющего наиболее эффективные биохимические перестройки от древних жизненных форм до современных организмов [20].

В условиях "нормальной" жизнедеятельности БТШ участвуют в регуляции процессов роста, развития, переноса генетического материала, сигнальной передачи, клеточной гибели [61, 138, 149, 179, 182, 184, 207]. Важнейшей функцией БТШ70 и некоторых других БТШ является шаперонная функция, включающая способность узнавать и связывать вновь синтезированные полипептидные цепи и складывать их в активные молекулы белков, предотвращать агрегацию и денатурацию белков [27, 89, 95, 104, 117, 173]. Распространено представление, что шаперонная активность составляет основу протективной функции БТШ70. Различные стрессовые, цитотоксические и патогенные факторы (например, тепловой и окислительный стресс, дефицит пищи, облучение ультрафиолетом, этиловый спирт, вирусная инфекция, ишемия сердца или мозга) вызывают массивную экспрессию и возрастание уровня БТШ (от 5—10% в нестрессовых условиях примерно до 15% от общей концентрации клеточного белка) [150, 228]. Образно говоря, БТШ контролируют "качество" жизни и работы клеток и организмов, осуществляя постоянный "ремонт" белкового хозяйства клеток и способствуя их выживанию в агрессивном окружении.

** Исследование поддержано РФФИ (гранты 03-03-33024 и 05-04-49356)*

В большом числе работ, проведенных на культурах клеток млекопитающих и человека, выявлена наиболее мощная и постоянная экспрессия БТШ70 при тепловом стрессе [27, 133, 139, 149, 207]. Такая реакция на температурный стресс может быть связана с сохранившейся генетической памятью от прокариот как "первых земных поселенцев", зародившихся около 4 млрд лет назад в "горячих" условиях остывающей планеты. В современных условиях во многих регионах животные также вынуждены адаптироваться к экстремально высокой окружающей температуре. Например, в Ливии зарегистрирована температура +58°С, не совместимая с жизнью подавляющего большинства земных существ. У современных высших позвоночных температура "ядра" тела только на 5—6°С отстоит от границы" летальных температур [46]. Высокая биологическая значимость повышения температуры тела до опасной "красной" черты перегревания, за которой начинается плавление нуклеиновых кислот, объясняет необходимость строгого и надежного термостатирования мозга на уровне 37—38°С и максимальной реализации всех защитных механизмов клетки, включая экспрессию БТШ, для спасения "жизни" гомеотермного организма [40].

Благодаря стабилизации температуры тела в узком диапазоне 35—41°С, достигнутому в ходе эволюции эндотермии, единственным определяющим термодинамическим параметром в функциональных конформациях белков становится свободная энергия при температуре термостатирования. Это приводит к удвоению числа потенциально полезных мутаций при каждом изменении аминокислотной последовательности [21] и, вероятно, вносит вклад в естественный отбор и ускоряет эволюцию высших животных. Если одна из простых молекул ДНК теоретически может дать 10 130 различных комбинаций, то за 15—20 млрд лет (возраст нашей Вселенной) число таких комбинаций (совершавшихся со скоростью 1 млн/с) составит всего 1024, а за 3,5—4 млрд лет (с момента появления прокариот) число возможных изменений аминокислотных последовательностей будет ничтожно малым [19, 43]. Не исключено, что на протяжении всей эволюции естественный отбор элиминировал те изменения аминокислотных последовательностей и те мутации, которые не были эффективно защищены системой БТШ как одной из главных хранительниц "правильной" конформации активных белковых молекул. Глубокий физиологический анализ актуальных проблем функциональной эволюции, включающий факторы эволюции отдельных функций, взаимосвязь в развитии функциональных систем, проблему целостности организма и механизмы резистентности и адаптации [6, 31, 34], уже сейчас может быть дополнен данными об одной из самых консервативных антистрессовых систем клетки, основанной на БТШ70.

В 1986—1989 гг. впервые был поднят вопрос о выходе эндогенного БТШ70 из клеток во внеклеточное пространство и кровь [119, 219]. И хотя многие вопросы о функции внеклеточных БТШ остаются до сих пор не ясными, сам факт существования эндогенных БТШ вне клетки послужил основанием для развития исследований клеточных эффектов экзогенного БТШ70. К сожалению, остаются серьезные диспропорции в изучении клеточных и системных эффектов БТШ70. Изменения поведения животных представлены пока в ограниченном числе работ [3, 45], а изменения физиологических функций у представителей млекопитающих и птиц исследовались только в нашей лаборатории [13, 36—39, 87]. Данный обзор посвящен анализу современного состояния проблемы протективного потенциала эндогенного и экзогенного БТШ70.

1. Белки теплового шока как молекулярные шапероны

1.1. Шаперонная активность БТШ

БТШ традиционно классифицируются по своему молекулярному весу на несколько семейств: БТШ100, БТШ90, БТШ70, БТШ60, БТШ40, БТШ27 и низкомолекулярные убиквитины (8,5—12 кДа). Каждое семейство включает несколько членов. Для членов семейств БТШ характерна высокая степень консерватизма первичной структуры. Как правило, это высокая степень гомологичных участков, включающих домены, крайне важные для функционирования БТШ [174].

БТШ относятся к классу клеточных белков, именуемых "молекулярными шаперонами" (chaperone — посредник, сопровождающее лицо) [89]. Под шаперонной активностью подразумевается способность БТШ узнавать и связывать экспонированные гидрофобные поверхности ненативных полипептидных цепей, денатурированных и поврежденных полипептидов. Чтобы стать функционально активными, вновь синтезированные полипептидные цепи должны свернуться в нативную трехмерную структуру. БТШ являются главными ассистентами процесса корректного складывания (фолдинга) новорожденных полипептидных цепей, однако, различные семейства БТШ существенно отличаются механизмами формирования трехмерных белковых структур [30, 104]. БТШ способны ускорять складывание и захватывать ошибочно сложенные полипептиды для повторного фолдинга. БТШ часто именуют "спасителями" фолдинга и защитниками клетки от гидрофобного коллапса ненативных полипептидных цепей. Эффект концентрации вновь синтезированных полипептидов (~340 г/л белка) и молекулярной тесноты в живой клетке колоссальнейший! Так, примерно 15 103 рибосом клетки Esherichia coli при температуре 37°С синтезируют в течение минуты ~60 000 полипептидных цепей средней массой 40 кДа, что занимает огромную долю клеточного объема (объем цитоплазмы ~0,6 мкм^3) [30]. В таких условиях возникает реальная опасность необратимой агрегации новорожденных полипептидных цепей, но живая клетка решает эту проблему с помощью фолдаз, шаперонов и других ассистентов фолдинга.

Способность БТШ складывать полипептиды в определенной конформации используется в нормальных клеточных процессах для регуляции ключевых сигнальных молекул — киназы клеточного цикла, каспазы, рецепторов стероидных гормонов и витамина Д [27, 62].

Шапероны БТШ участвуют также в процессах транслокации полипептидов в определенные органеллы, в восстановлении структуры поврежденных и денатурированных белков, а также в формировании олигомерных белковых комплексов. Кроме шаперонной функции определенные члены семейств БТШ выполняют функцию регуляторов/модуляторов протеолиза белков (убиквитины) [184], окислительно-восстановительных реакций (БТШ32) [183], синтеза провоспалительных цитокинов (БТШ70) [50], синаптической передачи (БТШ70) [60, 137, 182], Ca^{++}-зависых K^+каналов (БТШ70) [178]. Такое многообразие функций БТШ подчеркивает их важность в жизни и здоровье клеток и целого организма как в стрессовых, так и не-стрессовых условиях.

1.2. БТШ70

Среди представителей семейств БТШ наиболее мощным протективным эффектом обладают БТШ70: они предотвращают агрегацию, ассистируют раскладывание неправильно собранных белков и реорганизацию частично денатурированных белков или разбирают агрегаты денатурированных белков, накапливающихся в результате стресса [149, 184, 185]. В настоящее время большинство исследователей считает, что в основе протективной функции БТШ70 при стрессе лежит шаперонная активность. К семейству этого белка относят содержащиеся в цитоплазме конститутивно синтезирующийся БТШ70к и индуцибильный компонент БТШ70и, а также митохондриальный Mtp70 и эндоплазматический GRP78.

БТШ70к играет важную роль в фазах клеточной пролиферации и дифференцировки, в контроле биологической активности некоторых регуляторных белков или комплексов, а также в постоянных физиологических клеточных процессах в не стрессовых условиях [27, 61]. Благодаря своей шаперонной активности БТШ70к участвует в процессах фолдинга и рефолдинга полипептидов и ускорении транслокации белков через мембраны, действуя на цис- и транс-стороне ее, а также в протеолитической деградации нестабильных белков, сборке и разборке белковых комплексов, подавлении агрегации белков [27, 117, 181]. С другой стороны, БТШ70и синтезируется в ответ на действие стрессовых стимулов [61, 138, 185, 195, 237]. Отличительной особенностью БТШ70и является то, что экспрессия генов БТШ70и не контролируется механизмом сплайсинга вследствие отсутствия интронов в его гене. Поэтому скорость и мобильность синтеза у индуцибельной формы БТШ70и значительно выше, чем у БТШ70к [240]. Некоторые исследователи рассматривают БТШ70и как маркер или индикатор термотолерантности как на клеточном, так и на организменном уровне [99, 139].

Молекулярной основой всех видов шаперонной активности БТШ70 является АТФ-регулируемое связывание и освобождение коротких гидрофобных сегментов субстратных полипептидов. Субстратными пептидами-мишенями могут быть полипептиды, имеющие открытые гидрофобные поверхности (ненативные, некорректно собранные или поврежденные пептиды). Все БТШ70 состоят из одних и тех же рабочих частей: высококонсервативного NH_2-терминального АТФазного домена (44 кДа) и COOH-терминального домена (25 кДа), разделенного на С-концевой домен и субстрат связывающий домен, обладающий пептид-связывающей активностью [30, 104, 113]. Связывание АТФ с NH_2-терминальным доменом приводит к конформационным изменениям в пептид-связывающем домене; последний изменяет свое сродство к субстратам, в результате чего происходит захватывание или высвобождение пептида-мишени. Связывание АТФ вызывает увеличение в 5—85 раз константы диссоциации комплексов БТШ70—субстрат. В заключение следует подчеркнуть, что работа шаперонного механизма БТШ70 наиболее значительно возрастает при взаимодействии с БТШ70 регуляторных кофакторов (семейство J-домен содержащих белков и Bag-1 белков), участвующих в стимуляции гидролиза АТФ [27].

1.3. Механизмы регуляции экспрессии БТШ

К экспрессии БТШ могут приводить факторы, способные вызывать денатурацию и агрегацию полипептидов, изменять структуру белков, нарушать работу механизмов белкового синтеза, стимулировать основные клеточные процессы [27, 207]. Показана мозаичность спектра экспрессии генов млекопитающих в ответ на тепловой и холодовой стресс [207]. Максимальная экспрессия генов БТШ, особенно БТШ70, достигается тепловым шоком, т.е. воздействием высокими температурами [149]. Тепловой стресс вызывает в клетках деградацию и денатурацию белков, изменение в уровне экспрессии, активности и локализации факторов транскрипции, разрушение компонентов цитоскелета, нарушение клеточного цикла, изменение метаболизма и проницаемости клеточной мембраны [143, 149, 207]. В 80-х годах было высказано предположение о том, что накопление в клетках неверно собранных или денатурированных белков с открытыми гидрофобными сайтами является сигналом для включения механизмов экспрессии БТШ [186]. Контроль экспрессии генов БТШ осуществляется белковыми факторами транскрипции, называемыми факторами теплового шока (ФТШ). В настоящее время у высших позвоночных идентифицированы четыре различных ФТШ [173]. Три ФТШ (ФТШ-1, ФТШ-2 и ФТШ-4) представлены в клетках млекопитающих, четыре ФТШ (ФТШ-1, ФТШ-2, ФТШ-3 и ФТШ-4) выявлены у птиц. В механизм экспрессии генов БТШ вовлекается ФТШ-1, который активируется тепловым стрессом; другие ФТШ участвуют преимущественно в механизмах регуляции различных клеточных процессов [173, 187]. В нестрессовых условиях ФТШ-1 не активен и находится в цитоплазме в виде мономерной молекулы с молекулярной массой 70 кДа. Большинство ФТШ-1 находятся в связанном состоянии с БТШ, в частности с БТШ70 [53, 78]. Тепловой шок вызывает диссоциацию комплекса БТШ70-ФТШ-1, в результате чего БТШ70 связывается с денатурированными белками, содержание которых значительно увеличивается при тепловом воздействии, а высвободившийся ФТШ-1 активируется (рис. 1) [78, 173]. Механизм активации ФТШ-1 изучен недостаточно, однако известно, что основными событиями в ходе этого процесса являются фосфорилирование и тримеризация ФТШ-1 (рис. 1). Только тримеры способны проникать в ядро клетки, узнавать и связывать специальные участки ДНК — промотор гена БТШ70 с элементом последовательности -nGAAn-, который называется элементом теплового шока; после этого начинается транскрипция и синтез БТШ70 [197] (рис. 1). Вновь синтезированные БТШ70, используя энергию АТФ, образуют нековалентные связи с гидрофобными участками денатурированных полипептидов.

Увеличение экспрессии генов БТШ70 определяется не только стрессовыми воздействиями, но и факторами, участвующими в передаче клеточных сигналов воспаления, пролиферации, дифференцировки, апоптоза и др. Например, стимуляция моноцитов эндотоксином липополисахаридом вызывает активацию ФТШ-1, а ФТШ-1, в свою очередь, подавляет транскрипцию провоспалительного цитокина интерлейкина-1 (ИЛ-1) [72]. Следует отметить, что сами БТШ, в частности БТШ90 и БТШ70 в сопровождении белка-помощника Hdj1, способны подавлять активность ФТШ-1. Предполагается, что механизм ингибирования основан на том, что БТШ90 образует с ФТШ-1 стресс-чувствительные комплексы, предотвращающие тримеризацию ФТШ-1 [245]; БТШ70 блокирует изменение конформации активационного домена ФТШ-1 [203].

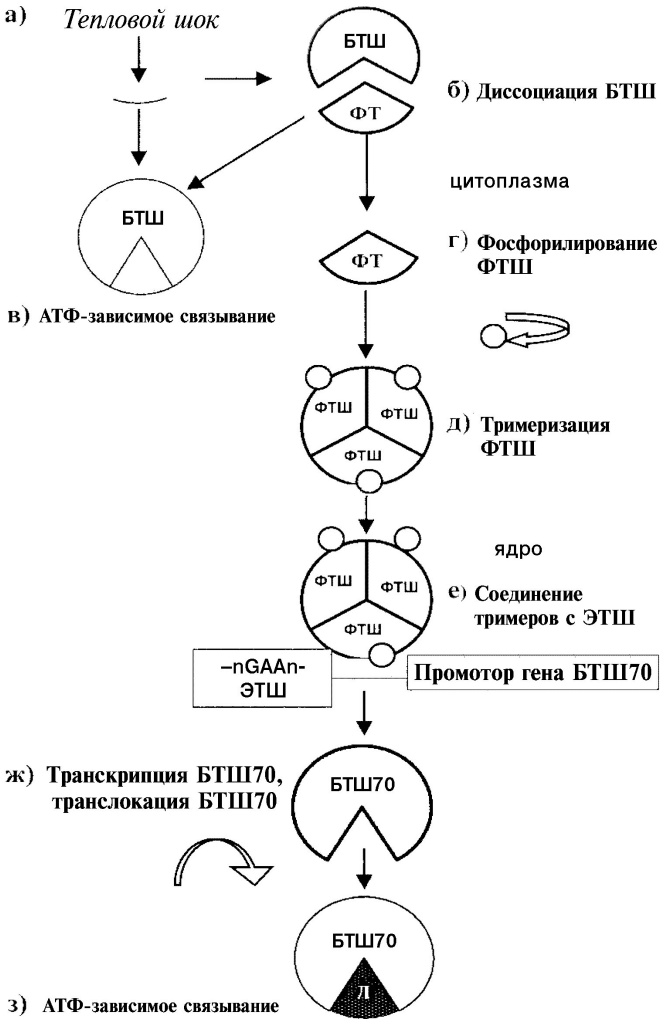


Рис. 1. Схема активации фактора теплового шока 1 (ФТШ) (адаптировано по [237]). Тепловой шок или другие стрессовые факторы вызывают диссоциацию комплекса БТШ70-ФТШ-1, в результате чего белок теплового шока с молекулярной массой 70 кДа (БТШ70) связывается с денатурированными белками (ДБ), содержание которых значительно увеличивается при стрессовом воздействии (а — в), а высвободившийся ФТШ-1 активируется. Активация ФТШ1 происходит вследствие фосфорилирования и тримеризации его молекул (г — д). Тримеры связываются с элементом теплового шока (участок ДНК — промотор гена БТШ70 с элементом последовательности -nGAAn) (е); после чего начинается транскрипция и синтез БТШ70 (ж). Вновь синтезированные БТШ70 поступают в цитоплазму и, используя энергию АТФ, образуют нековалентные связи с гидрофобными участками денатурированных полипептидов (з).

2. Молекулярные, клеточные и системные механизмы протективных эффектов внутриклеточного БТШ70

2.1. Термоэкология БТШ70

Первый удивительный результат, неожиданный для многих исследователей, был получен при изучении экспрессии БТШ70 у разных видов. Оказалось, что экспрессия БТШ70 характерна для клеток и организмов из разных классов и царств земных организмов — бактерий, растений, холоднокровных и теплокровных животных, человека. Экспрессия БТШ наблюдалась при такой температуре, которая была выше температуры постоянного обитания организмов [27, 149, 199]: при 10°С у водорослей и дрожжей из холодной Антарктиды, при 29—38°С у Drozophila larvae, при 30—32°С у морских ежей, при 40—44°С у млекопитающих, при 45—50°С у цианобактерий и E. Coli, выше 100°С у археобактерий, обитающих в горячих источниках. Резюме из многих работ: экспрессию БТШ70 в ответ на тепловой стресс можно рассматривать как универсальный феномен среди организмов, обитающих на Земле. Он характерен для широкого диапазона окружающих температур.

Экспрессия БТШ в ответ на температурный стресс может иметь, по-видимому, не только видовые, но и популяционные особенности, зависящие от температурных и других физико-географических условий обитания. Показано, что различные организмы (паразиты, личинки шелкопряда, ящерицы, верблюды), обитающие в засушливых пустынях Туркменистана, характеризовались более высоким уровнем членов семейства БТШ70 при комфортной температуре и были способны синтезировать их и другие клеточные белки при значительно более высоких температурах в сравнении с близкими формами, обитающими в центральных и северных областях России [156, 221]. В экспериментах in vitro фибробласты кожи туркмен, проживающих примерно 2500 лет в условиях жаркого климата Туркменистана, отвечали интенсивной экспрессией белков семейства БТШ70 в ответ на сильный тепловой шок (в течение 2—6 ч при 42,5°С); в группе россиян, проживающих в умеренном климате, в ответ на такие же воздействия выявлены лишь следы синтеза белков семейства БТШ70 [156]. Невольно возникает вопрос — не является ли отражением этих популяционных/этнических различий хорошо известная традиция регулярно "париться" в бане и сауне, сложившаяся у народов, проживающих в северных регионах. Возможно, наши предки интуитивно определили важное значение БТШ для здоровья и создали тепловую культуру бани и сауны.

Способность адаптироваться к температурному стрессу возникла в процессе эволюции как необходимое фундаментальное условие выживания про- и эукариот. Даже у эутермных видов высших позвоночных, у которых температура тела постоянно регулируется, происходят ее значительные колебания в течение суток под влиянием окружающей температуры, различных стрессовых факторов, при мышечной работе, лихорадке, торпоре и гибернации [11, 12, 15, 17, 35, 38, 44, 88]. Клетки и организмы подвергаются не только тепловому, но и холодовому стрессу. Подобно специфическому ответу на тепловой стресс клетки способны увеличивать экспрессию белков холодового шока в ответ на снижение температуры. С одной стороны, холод уменьшает скорость энзиматических реакций, процессы диффузии, мембранный транспорт и скорость синтеза белков, тогда как тепло ускоряет эти процессы. С другой стороны, многие клеточные эффекты холода оказываются сходными с действием теплового стресса: увеличение денатурации белков, замедление фаз клеточного цикла, угнетение транскрипции и трансляции и другие эффекты [106]. Найдено, что примерно 100 генов (включая БТШ) активируются тепловым стрессом и примерно 20 генов — холодовым стрессом [207]. Усиление экспрессии белков холодового шока обнаруживается при снижении температуры у млекопитающих до 32°С; некоторые из них экспрессируются также при 37°С. Клеточная и молекулярная биология этих шаперонов является новой перспективной областью физиологии, особенно физиологии кожных покровов и половых органов [207].

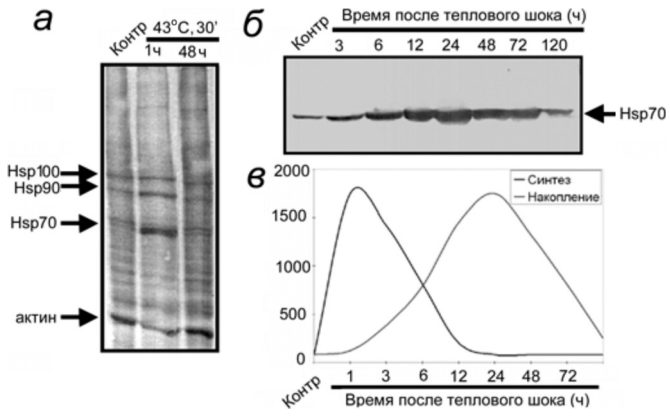


Рис. 2. Синтез (а) и накопление (б) белка теплового шока с молекулярной массой 70 кДа (Hsp70) в клетках U-937 в определенные промежутки времени после теплового шока [7, 9]: а — электрофоретический анализ белков клеток U-937, включивший меченый [S]35-метионин; б — динамика изменения количества Hsp70 в клетках U-937 после теплового шока по данным иммуноблоттинга; в — данные денситометрического анализа блота (второй пик) и автографа синтеза (первый пик)

2.2. Повышение клеточной терморезистентности зависит от накопления БТШ70 и его взаимодействия с ко-шаперонами

Начиная с первой работы Ф.А. Ритосса [194] наиболее интенсивно исследовалась экспрессия БТШ в ответ на тепловой шок. Основные работы были выполнены на клеточных моделях in vitro. На клетках различных организмов, включая млекопитающих, документирован феномен усиления их выживания при сублетальных высоких температурах после предшествующей более короткой экспозиции или экспозиции при менее высокой температуре. Такой способ повышения терморезистентности клеток перед последующим более тяжелым стрессом получил название теплового прекондиционирования. Феноменология и молекулярные механизмы экспрессии БТШ70 и других белков при тепловом прекондиционировании описаны в большом числе работ, проведенных на клеточных культурах, и детально обсуждались во многих обзорах [1, 27, 70, 78, 95, 130, 133, 138, 149, 170, 184—186, 207, 221].

Приведем наиболее интересные, на наш взгляд, данные, посвященные изучению динамики синтеза и накопления белков стресса в клетке при тепловом прекондиционировании и выяснению реализации шаперонной функции БТШ70, с которой связываются его защитные свойства [8, 9]. На клетках миелоидной лейкемии человека U-937 показано, что синтез БТШ70 начинается в первые минуты после нагревания (при 43°C в течение 30 мин). Он достигает максимума в первые 3 ч и затем снижается до исходного уровня в период с 6-го по 12-й час (рис. 2). Существенно отличается во времени процесс накопления белка в клетке: заметное увеличение содержания БТШ70 происходит только с 3-го часа, оно достигает максимума через 24 ч и остается еще высоким на вторые сутки. Авторы предполагают, что длительное сохранение высокой концентрации БТШ70 в клетках после нагревания обусловлено образованием комплексов с другими клеточными белками, что уменьшает его доступность протеолитическим ферментам [8, 9].

Наиболее типичной реакцией клеток в ответ на тепловой шок является переход внутриклеточного БТШ70 из цитоплазмы в ядро. Например, нагревание культуры клеток глиобластомы человека при 44°C в течение 20 мин вызывает накопление БТШ70 в ядре через 1—3 ч; позднее, через 18—24 ч, происходит увеличение его концентрации в цитоплазме клеток в 40—50 раз [115, 229].

В основе шаперонной функции лежит взаимодействие БТШ70 с открывающимися при стрессе гидрофобными участками полипептидов, что особенно характерно для теплового шока [27, 113]. Восстановление конформации нарушенных полипептидных цепей обычно невозможно без взаимодействия БТШ70 с его ко-шаперонами. Таким ко-шапероном является БТШ40 (Hgj1), экспрессия которого нарастает в ранние сроки после теплового шока параллельно экспрессии БТШ70. Локализация обоих шаперонов в клетке через 4 ч после нагревания совпадает, а через 48 ч существенно отличается [32]. Концентрация другого ко-шаперона Bag1 достаточно высокая в нестрессовых условиях, после нагревания не изменяется; расположение его в клетке оказывается максимально близким к локализации БТШ70 в более поздние сроки после стресса — через 48 ч. Предполагается, что Hgj1 способствует более быстрому связыванию поврежденных во время стресса молекул белков, тогда как Bag1 принадлежит важная роль в удалении тех нарушенных белков, которые не могут быть ренатурированы. Его взаимодействие с БТШ70 проявляется в поздней фазе ответа на тепловой шок, когда происходит торможение шаперонных процессов [7, 32].

Тепловое прекондиционирование приводит к повышению резистентности клеток не только к тепловому шоку, но и к другим стрессовым воздействиям, включая цитотоксические факторы [27, 70, 138, 149]. После прекондиционирования и увеличения экспрессии БТШ70 обнаружено повышение устойчивости клеток к апоптозу, вызываемому нагреванием и действием этанола, перекиси водорода [107], фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α) [127], этопозида, адриамицина и других противоопухолевых препаратов [8]. Один из известных механизмов блокирования апоптоза в результате прекондиционирования — связывание цитоплазматического БТШ70 с комплексом транскрипционных активаторов NF-kappa-B и торможение его перехода в ядро клетки. Длительная задержка NF-kappa-B в цитоплазме (до 48 ч) препятствует передаче апоптозного и воспалительного сигнала и тормозит синтез провоспалительных цитокинов ФНО-α и интерлейкина-6 (ИЛ-6) [27, 70].

Из работ, выполненных И.В. Гужовой [7], вытекает еще один чрезвычайно важный вывод: повышение устойчивости клеток к различным цитотоксическим факторам во временном масштабе связано не с периодом увеличения синтеза БТШ70, а с его накоплением в клетке в достаточном количестве к моменту более сильного повреждающего воздействия. В модели нагревания клеток миелоидной лейкемии человека U-937 накопление белка достигает пика через 24 ч и сохраняется в течение 48 ч. Автор полагает, что такое длительное сохранение повышенного уровня БТШ70, совпадающее с периодом повышенной резистентности клеток, можно объяснить тем, что БТШ70 образует комплекс с другими белковыми молекулами.

2.3. Тепловое прекондиционирование увеличивает уровень БТШ70 и повышает устойчивость организма к повреждающим воздействиям

Тепловое прекондиционирование, сопровождающееся усилением экспрессии БТШ70 и его накоплением в клетках и тканях, является наиболее широко используемым способом повышения устойчивости организмов к

последующему более тяжелому стрессу. Ряд авторов предлагают рассматривать уровень БТШ70и в качестве прогностического критерия или индикатора термотолерантности клеток и животных [95, 99]. Вместе с тем специальных работ на животных намного меньше, чем на клетках и вопрос о роли шаперона БТШ70и в защите организма от перегревания и тепловой смерти еще нельзя считать закрытым.

В одной из специальных работ мышей подвергали в условиях наркоза тепловому прекондиционированию при 41°С в течение 15, 30, 45 и 60 мин и через 48 ч проверяли их устойчивость к тепловой смерти (по тесту выживаемости в течение 60 мин при 41°С) [139]. Уровень БТШ70и определяли методом иммуноблоттинга в печени, как органе, наиболее чувствительном к изменениям синтеза шаперона [159]. Выживаемость (и индекс протективности) в группах с прекондиционированием 15 и 30 мин составили 72% (1,93) и 80% (2,37), соответственно группе, что было значимо больше, чем в контроле (37,5%) [139]. Повышению теплоустойчивости животных в 2,4 раза в группе 30 мин соответствовало увеличение уровня БТШ70и в печени в 3,6 раза. Авторы этой работы не нашли изменений в активности каталазы, супероксид дисмутазы и глутатион пероксидазы в печени и отрицают вклад антиоксидантных ферментов в повышение тепловой устойчивости. Однако изменения активности ферментов, значимые для механизмов тепловой устойчивости, могли произойти раньше срока проводившихся измерений (через 48 ч после прекондиционирования).

Увеличение уровня БТШ70и после теплового прекондиционирования выявлено в различных органах и тканях — сердце, скелетных мышцах, почках, кишечнике, поджелудочной железе, надпочечниках, клетках периферической крови, структурах мозга [1, 2, 60, 95, 99, 103, 130, 159, 182, 204]. Существующие в работах противоречия в тканево-специфической "топографии" уровня БТШ70и (наличие или отсутствие экспрессии, величина повышения уровня белка, сроки после прекондиционирования и др.) можно объяснить, по-видимому, видовыми особенностями, периодом онтогенеза, интенсивностью теплового стресса, различиями в методике и сроках определения (после прекондиционирования) уровня БТШ70и. Даже у одного и того же вида животных, например, у крыс, используются отличающиеся режимы прекондиционирования (воздушное или водное нагревание разной продолжительности и при разной окружающей температуре, нагревание в условиях свободного поведения, иммобилизации или с использованием различных наркотических средств и т.д.). В ряде работ изучали повторяющееся в течение нескольких дней прекондиционирование, но обоснования цикличности и эффективности таких режимов отсутствуют.

Постепенно сложилось еще одно направление в изучении антистрессовой функции внутриклеточного БТШ70 — выяснение влияния теплового прекондиционирования на устойчивость к другим видам стресса. Так, пребывание крыс при 42°С в течение 20 мин увеличивало в среднем в 2 раза время их выживания в бескислородной среде (в камере со 100%-ным содержанием CO_2) [103]. Время выживания молодых и старых крыс отчетливо коррелировало с увеличением уровня БТШ70и в поджелудочной железе. Тепловое прекондиционирование, вызывавшее увеличение продукции БТШ70 в тканях, оказывало протективные эффекты при цитотоксическом действии NMDA на нейроны сетчатки у крыс [144], при радиоактивном облучении у мышей [24], при нарушении проницаемости гематоэнцефалического барьера, вызванного гипоксической ишемией [124].

2.4. Молекулярные, клеточные и системные механизмы протективных эффектов БТШ70 при эндотоксемии

Цикл работ посвящен изучению механизмов протективного действия теплового прекондиционирования при эндотоксемии, развивающейся при действии бактериального эндотоксина липополисахарида (ЛПС), вызывающего лихорадку. Внутрибрюшинное введение мышам ЛПС сопровождалось повышением уровня БТШ70 в макрофагах брюшной полости; провоспалительный цитокин ФНО-α усиливал, а ингибитор экспрессии БТШ70 кверцетин угнетал эффект ЛПС [243]. Под влиянием ЛПС обнаружено увеличение в 4,8 раза концентрации БТШ70и в мембране плаценты новорожденных [167]; авторы полагают, что экспрессия индуцибельной формы БТШ70 способствует выживанию эмбрионов в неблагоприятных условиях.

Известно, что ЛПС вызывает увеличение продукции провоспалительных цитокинов и развитие лихорадки. БТШ70 вмешивается в регуляцию цитокинов: накопление его в макрофагах в результате гипертермии приводило к уменьшению синтеза ФНО-α и ИЛ-1β [90]. Фактор теплового шока ФТШ-1 ингибировал транскрипцию гена ИЛ-1β [72]. Ослабление экспрессии БТШ70 сопровождалось повышением цитотоксичности в клетках лейкемии человека, обусловленной ФНО-α [175]. Напротив, повышенная экспрессия БТШ70 протектировала клетки от ФНО-α и снижала цитотоксичность [126]. Введение ЛПС через 24 ч после теплового прекондиционирования, вызывавшего увеличение экспрессии БТШ70и в печени крыс, приводило к усилению лихорадки в сравнении с действием одного ЛПС и к отчетливому подавлению продукции ФНО-α в плазме крови [85, 140]; последний эффект БТШ70и авторы рассматривают как протективный.

Введение летальных доз эндотоксина приводило к развитию сепсиса и эндотоксинового шока у лабораторных животных. Предшествующее тепловое прекондиционирование, увеличивавшее уровень БТШ70, уменьшало дисфункции органов и сокращало смертность животных [120, 225]. Экспрессия шаперона защищала легкие и печень от повреждений, вызываемых эндотоксином. У мышей с нокаутированным геном ФТШ-1 наблюдались потеря термотолерантности, увеличение клеточного апоптоза после теплового шока [166], а также продукция большого количества провоспалительных цитокинов и более высокая смертность мышей в ответ на эндотоксемию в сравнении с дикими мышами [233].

На клеточных моделях расшифрован важный молекулярный механизм участия БТШ70 в протекании системной воспалительной реакции на сепсис. Этот механизм детально рассмотрен в обзоре [70]. Тепловой шок, усиливающий экспрессию БТШ70, индуцирует экспрессию гена I-kappa B, который как природный ингибитор связывается с фактором ядерной транскрипции NF-kappa B, что тормозит перемещение последнего в ядро клетки и блокирует экспрессию провоспалительных цитокинов. На моделях сепсиса у животных in vivo показано, что тепловой шок уменьшает экспрессию провоспалительных цитокинов посредством угнетения активности фактора NF-kappa B. По-

вышенное связывание фактора БТШ NF-kappa B в мононуклеарах крови было плохим прогностическим критерием у больных сепсисом. При использовании антител к БТШ70 и БТШ90 выявлено блокирование воспалительного сигнала с основного компонента рецептора ЛПС и угнетение продукции ИЛ-6 при ЛПС-стимуляции.

Таким образом, при изучении протективных эффектов теплового прекондиционирования выяснено, что внутриклеточный БТШ70 не только угнетает передачу пролиферативных и апоптотических сигналов, но и тормозит синтез провоспалительных цитокинов и способен ограничивать развитие лихорадки и сепсиса. Эти данные указывают на перспективу терапевтического использования методики теплового прекондиционирования и активируемых им молекулярных механизмов при различных инфекционных заболеваниях.

2.5. Локализация и протективные эффекты БТШ70 в центральной нервной системе

В нервной системе, как и в других тканях, тканях конститутивно экспрессируемый БТШ70к присутствует в нестрессированных клетках, а индуцибельный член этого семейства БТШ70и синтезируется в ответ на различные стрессовые стимулы. Описанные выше приемы теплового прекондиционирования защищают нервную систему от последующего стресса [69, 165, 182]. Предшествующий тепловой шок, достаточный для индукции БТШ, защищает нервные клетки от такого стресса, который обычно вызывает их повреждение или гибель [153, 157]. Общая гипертермия защищает фоторецепторы сетчатки у крыс от дегенерации, вызываемой ярким светом [54, 218]. Результаты экспериментов с трансфекцией нервных клеток и трансгенными животными позволяют предполагать, что БТШ70 принадлежит главная роль в феномене нейропротекции [98, 136, 236, 237].

В настоящее время еще трудно составить представление о распределении БТШ70 и других шаперонов в структурах мозга и нервных клетках. J. Campisi et al. [75] сообщили данные о более высоком содержании БТШ70 в гипофизе, гипоталамусе и гиппокампе и более низком — в дорзальном комплексе блуждающего нерва и в префронтальной коре у группы "активных" крыс (бег в колесе в течение 8 недель). После неизбегаемого болевого стресса обнаружено наиболее значительное повышение белка стресса в гипофизе (в 5,4 раза!), менее выраженное — в дорзальном комплексе блуждающего нерва (на 76%) и префронтальной коре (на 57%) и наименьшее ($p>0,05$) — в гипоталамусе и гиппокампе. Показано, что региональное распределение в структурах головного мозга крыс БТШ70, индуцированного кратковременным (30 с) нагреванием в микроволновой печи, зависит от времени после тепловой экспозиции (6 и 24 ч), ограничения рациона кормления и возраста животных (6 и 25 недель) [227]. По-видимому, в этот перечень необходимо добавить режим и специфику нагревания тела. У поросят в первые часы после рождения гипоксия или тепловое воздействие вызывали уменьшение экспрессии БТШ70к в мозжечке, коре, гиппокампе, гипоталамусе и полосатом теле [80]. Видимые изменения в экспрессии БТШ70и отсутствовали.

Проведена идентификация реакции различных типов глиальных клеток в конечном мозге кролика (гиппокамп, мозолистое тело, корковый слой I) в ответ на значительное повышение температуры тела (на 2,6°C) [102]. Определено увеличение мРНК белка БТШ70 в олигодендроцитах и микроглии и его отсутствие в астроцитах. Авторы предполагают, что глиальные клетки имеют различия в порогах активации синтеза БТШ70 в диапазоне физиологически допустимого повышения температуры тела. В сравнительном иммуноцитохимическом исследовании выявлены различия в локализации БТШ70к и БТШ70и в астроцитах и гранулярных клетках мозжечка крыс после гипертермии [163].

Один из ключевых вопросов — можно ли распространить протективные свойства белков стресса на такие критические для активности мозга и жизнедеятельности организма как синаптические процессы в нервной системе. Положительный ответ получен на вездесущей модели Drosophila larvae [132]: предшествующий тепловой шок оказывал протективное действие на синаптические процессы при более высокой окружающей температуре; по времени это совпадало с подъемом уровня БТШ70и. У саранчи тепловой шок защищал синаптическую активность в моторных синапсах, относящихся к системе полета [81]. На слайсах продолговатого мозга мыши продемонстрирован протективный эффект теплового прекондиционирования на состояние синаптической передачи нейромедиаторов ГАМК, глутамата и глицина при остром тепловом стрессе [136].

Содержательный ответ об участии конститутивной и индуцибельной форм БТШ70 в регуляции синаптических процессов у млекопитающих дан в работе [60]. Авторы нашли конститутивно экспрессируемые БТШ70к, БТШ90 и БТШ60 в синаптических образованиях в конечном мозге и мозжечке у крыс при отсутствии стресса, что указывает на их участие в "нормальных" синаптических процессах. БТШ90 и БТШ60 обнаружены только в синаптической мембране и локализованы преимущественно в пресинаптических элементах. БТШ70к найден в пресинаптических и постсинаптических образованиях, включая постсинаптические уплотнения. Ранее сообщалось, что БТШ70к имеет отношение к этапам процессов слияния и эндоцитоза синаптических везикул [206, 222, 242]. БТШ70к, возможно, включен в модификацию и турновер синаптических белков. В течение 24 ч после повышения температуры тела у крыс на 3,5°C не найдено увеличения уровня БТШ70к, БТШ90 и БТШ60 в исследуемых синаптических фракциях в переднем мозге и мозжечке [60]. Напротив, после гипертермии в этих же областях обнаружено выраженное возрастание уровня БТШ70и в пресинаптических и постсинаптических элементах, включая постсинаптические уплотнения. Согласно гипотезе, БТШ70и содействует восстановлению синаптических белков, поврежденных при стрессе, и вносит вклад в нейропротективные эффекты на уровне синапсов.

По-видимому, различия между двумя формами БТШ70 не ограничиваются реакцией на тепловой стресс. Тяжесть электросудорожных припадков коррелирует с индукцией БТШ70к в мозге мышей; БТШ70и при этом заметно не изменяется [131]. Экспрессия БТШ70к увеличивается под влиянием синаптической активации и он рассматривается как шаперон, связанный с феноменом пластичности [177].

Шапероны БТШ70к и БТШ70и для проявления своих свойств нуждаются в "ассистентах". Два известных типа DnaJ-подобных белков, csp (cysteine string protein) и БТШ40/Hdj, локализованы в пре- и постсинаптических сайтах, соответственно. Они способствуют определению специфики синаптической активности БТШ70к и БТШ70и [135]. Csp кооперируется с БТШ70и и не взаи-

модействует с БТШ90 и БТШ60 [208]; он ассоциирован с синаптическими пузырьками и другими регуляторными секреторными органеллами и включен в процессы экзоцитоза. Csp в кооперации с БТШ70и действует как молекулярный шаперон, участвуя в сборке и диссоциации белковых комплексов и модулировании активности пресинаптических кальциевых каналов [200]. Постсинаптическая локализация шаперонного комплекса БТШ70к/БТШ40 может иметь фундаментальное значение для синаптической передачи и ее регуляции в отсутствии стрессовых воздействий [105, 182]. Общая гипертермия вызывает усиление экспрессии БТШ27 и БТШ32 в постсинаптических структурах мозжечка и в глиальных клетках гиппокампа [59, 60]. Локализация и функциональное значение для синаптических процессов других БТШ остаются мало исследованными [182].

Таким образом, тепловое прекондиционирование стабильно вызывает массивную экспрессию и продолжительное увеличение уровня БТШ70 и других шаперонов в клетках и различных тканях организма, включая нервную систему. Широкое распространение гипертермии для изучения протективной функции БТШ70 объясняют простотой методики, позволяющей легко следить за повышением температуры тела, а также эффективностью этого физиологического способа неспецифического повышения устойчивости с меньшими цитотоксическими последствиями по сравнению, например, с ишемией или применением лекарственных препаратов [1, 170]. Однако последнее существенно зависит от параметров теплового шока. Применявшиеся во многих работах на млекопитающих достаточно жесткие тепловые режимы сопровождались изменениями в работе сердечно-сосудистой, эндокринной и нервной систем, секрецией стресс-гормонов, цитокинов, электролитов [64, 71, 123, 134], а также структурными нарушениями в печени (кровоизлияния, некроз) и других органах [85]. Эти изменения могут сами по себе индуцировать синтез БТШ70 и изменить термотолерантность.

2.6. Особенности активации протективных механизмов БТШ70 при физическом, болевом и психоэмоциональном стрессе

Дополнительно к тепловому шоку можно насчитать около 100 различных модальностей стресса, включая физические, химические, психологические, инфекционные, токсические и даже физиологические (факторы роста или клеточной дифференцировки), которые вызывают экспрессию БТШ [1, 24, 27, 70, 85, 95, 101, 109, 125, 128, 131, 138, 150, 182, 188, 195, 204, 207]. Ниже мы рассмотрим особенности активации молекулярных протективных механизмов в моделях физического, болевого и психологического стресса, часто встречающихся в жизни человека и животных.

Известно, что физическая нагрузка вызывает экспрессию БТШ в различных тканях, включая скелетные мышцы, сердце, печень, мозг, лейкоциты [96, 112, 152]. Основное внимание было уделено скелетным мышцам [93, 96, 97, 118, 204]. В трофических медленных волокнах скелетных мышц в сравнении с быстрыми волокнами и миокардом обнаружен значительно более высокий уровень БТШ70к, что свидетельствует о преобладающем значении БТШ70к медленных волокон в обменных процессах в скелетных мышцах, протекающих в не-стрессовых условиях. Очень тяжелая физическая нагрузка на мышцы предплечья у мужчин-добровольцев сопровождалась увеличением уровня БТШ70 в мышцах почти на порядок [213]. После физической нагрузки в мышцах крыс обнаружено увеличение синтеза и накопления белков семейств БТШ70 (Hsp72, GRP75, GRP78) и БТШ60 [118]. Другие факторы, обычно сопутствующие тяжелым мышечным упражнениям, такие как гипоксия, метаболический [169], окислительный [205] или механический [141] стресс и резкое снижение концентрации глюкозы или запасов гликогена [94, 146] могли способствовать экспрессии БТШ при физических нагрузках. Относительно роли подъема температуры "ядра" тела во время мышечных тренировок на увеличение уровня БТШ70 мнения ряда авторов [149, 171, 204] расходятся, что можно объяснить различиями в интенсивности предложенной физической нагрузки.

Вместе с тем, постоянные физические тренировки положительно сказываются на формировании молекулярных механизмов защиты организмов от неблагоприятных факторов. Они могут уменьшить негативные эффекты стресса на поведенческую депрессию [172], тревожность [84], иммунную систему [100], апоптоз в клетках селезенки [52]. Тяжелые физические нагрузки приводили к более значительному повышению уровня БТШ70и в скелетных мышцах у крыс, тренированных на третбане, в сравнении с крысами, которые вели малоподвижный образ жизни [111, 112]. У тренированных атлетов определена более высокая экспрессия мРНК БТШ70, чем у нетренированных индивидуумов [97, 151]. В группе тренированных крыс (с предшествующим произвольным бегом в колесе в течение 8 недель) неизбегаемый болевой стресс вызывал во многих тканях значительное увеличение уровня БТШ70и: в сердце (в 4,2 раза), в печени (в 3,5 раза), в селезенке (в 2,4 раза), в лимфатических узлах (в 3,6 раза), а также в пяти структурах мозга (см. раздел 2.5) [75]. В группе не тренированных, малоподвижных животных эти изменения были менее выраженными. Следовательно, физическая активность обеспечивает клетки периферических органов, иммунной и нервной ткани организма высоким уровнем транскрипции БТШ70. Одним из факторов, способствующим широкой тканевой топографии экспрессии БТШ70и при неизбегаемом болевом шоке, может быть сопутствующая ему гипертермия [82].

Естественно, что при изучении молекулярных механизмов психологического стресса основное внимание уделялось экспрессии шаперонов в головном мозге. Стресс в модели хищник-жертва вызывал у жертвы угнетение памяти и синаптической пластичности в гиппокампе [83, 231]. У крысы в присутствии кошки наблюдалось состояние глубокого страха даже в том случае, когда непосредственный физический контакт между ними отсутствовал [65]. Экспозиция крысы перед кошкой в течение 2 ч сопровождалась возрастанием уровня БТШ70и в гипоталамусе и дорзальном комплексе блуждающего нерва в 2—2,5 раза и отсутствием его значимых изменений в префронтальной коре, в гиппокампе и гипофизе [101]. В отличие от этого вида стресса, при болевом стрессе было обнаружено значимое увеличение БТШ70и в префронтальной коре и в гипофизе [75]. Некоторая региональная специфика индукции БТШ70и отмечена также после фокальной ишемии [230]. Пока нет каких-либо приемлемых объяснений этих особенностей активации молекулярных механизмов при физическом и психоэмоциональном стрессе.

В моделях болевого стресса и "хищник-жертва", как и при других модальностях стресса, показано увеличение уровня "гормона стресса" кортикостерона [101, 168, 209].

В надпочечниках найдена очень высокая концентрация БТШ70 (100 пг/мкг), после болевой стимуляции хвоста у крысы она возросла в 4,4 раза [74], а после "кошачьего" стресса — в десятки раз [101], во второй модели после удаления надпочечников экспрессия БТШ70 в тканях блокировалась. Имеются данные об определенном вкладе в стресс-зависимый синтез БТШ70 и глюкокортикоидов [79, 224], и катехоламинов [158, 220]. Удаление надпочечников, к сожалению, не позволяет определить относительную роль этих двух групп регуляторов.

Итак, различия в синтезе и уровне внутриклеточного БТШ70 в различных тканях зависят, по-видимому, от биологической значимости стресса для данного вида или популяции, его модальности, интенсивности, продолжительности, сочетанного действия стрессовых факторов и других окружающих и внутренних факторов. Особенности экспрессии и проявления протективной функции БТШ70, его ко-шаперонов и белков других семейств в зависимости от специфики стрессовых факторов остаются еще недостаточно изученными. Сегодня известен большой перечень стрессовых факторов, на которые клетки и организмы отвечают экспрессией целого "набора" белков теплового шока. Поэтому в литературе неоднократно поднимался вопрос о неточности определения "белки теплового шока". Название этих белков происходит от первого стресса, который позволил идентифицировать увеличение их синтеза. Однако, это видимо, не только дань открытию этих белков, но и их биологической значимости, записанной в гены на заре зарождения первых клеток на "горячей" планете. Именно температурный стресс обладает, по-видимому, наибольшим спектром перекрестных протективных эффектов против других видов стресса [40]. Возможно, эти протективные эффекты стали более значимы при формировании в процессе эволюции гомеотермии, приближения температуры тела гомеотермов к критической для жизни "красной черте" перегревания и необходимости строгого и надежного термостатирования мозга и работы регуляторных систем.

3. Внеклеточный БТШ70 как сигнал "опасности"

В настоящее время, несмотря на наличие противоречивых данных и сохраняющиеся пробелы в изучении молекулярных и физиологических механизмов, многие авторы считают, что протективная функция внутриклеточного БТШ70 и других БТШ в достаточной мере доказана в экспериментах in vitro и in vivo. Подобное резюме нельзя распространить на внеклеточные БТШ. Пока не решен вопрос — зачем нужен многоклеточному организму выход шаперонов за пределы клетки.

3.1. Освобождение БТШ из жизнеспособных и погибших клеток

В течение многих лет БТШ рассматривались как типичные внутриклеточные молекулы, но постепенно накапливались данные о выходе эндогенного БТШ70 из клеток во внеклеточное пространство, а также в биологические жидкости — слюну и кровь [56, 86, 92, 93]. Вопрос о "транзите" шаперонов впервые был поднят в 1986 г. в работе [219]. В экспериментах на кальмарах было показано, что БТШ70и, БТШ70к и БТШ100и могут переходить из прилежащей глиальной клетки в аксон. Впоследствии было выяснено, что БТШ могут освобождаться во внеклеточное пространство из многих типов клеток: эмбриональных клеток у крыс [119], клеток поджелудочной железы человека [77], клеток глии у крыс и нейробластомы человека [55], клеток гладких мышц стенки сосудов [148], клеток глиомы T98G человека [115]. В этих исследованиях выход БТШ из клеток не был результатом их некроза.

Меньше вопросов вызывает сам факт выхода БТШ из клеток, погибших в результате некроза, например, при инфаркте миокарда [198]. Кроме того, БТШ могут выделяться из погибших клеток во время ответа к большому числу стрессовых факторов [101, 115, 119, 148]. После операции аорто-коронарного шунтирования обнаружено быстрое возрастание в плазме крови БТШ70 и последующее, через 5 ч, увеличение ИЛ-6 [86]. Авторы предполагают, что освободившийся из клеток шаперон приобретает свойства аутоантигена, "сигнала опасности", мобилизующего иммунную систему. Однако БТШ находятся в кровотоке и у здоровых людей; уровень циркулирующих БТШ70 снижается с возрастом и возрастает при таких заболеваниях, как гипертония и атеросклероз [188]. Механизмы и физиологическое значение освобождения БТШ жизнеспособными клетками остаются мало изученными.

3.2. Раличия в цитокиновой функции внутри- и внеклеточного БТШ70

Внеклеточный БТШ70 активировал иммунные клетки (макрофаги и/или нейтрофилы, спленоциты) и увеличивал синтез провоспалительных цитокинов: ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 [73, 74]. У здоровых молодых людей после прыжков с парашютом определено увеличение в крови БТШ70 и фактора некроза опухолей ФНО-α [232]. Внеклеточный БТШ70, кроме цитокинов, может также повышать скорость фагоцитоза [129] и активировать систему комплемента [189, 190], что увеличивает его потенциал как противовоспалительного фактора. Вызванное внеклеточным БТШ70 увеличение синтеза цитокинов обусловлено, видимо, стимуляцией сигнального пути липополисахарида через активацию его многокомпонентного рецепторного комплекса и ядерного фактора NF-kappa B [56, 74, 86].

Один из стратегических вопросов — почему внутриклеточный БТШ70и уменьшает синтез цитокинов, а внеклеточный, наоборот, существенно увеличивает их продукцию [56, 67, 101]. Молекулярная основа, определяющая это различие, важное для реализации протективной функции БТШ70, остается не известной. В зависимости от ряда факторов, таких как хроническое воспаление или присутствие инфекционного патогенного фактора, увеличение продукции провоспалительных цитокинов может оказать или вредное, или, напротив, благоприятное воздействие. Примерами вредного влияния цитокинов могут быть обострения атеросклероза и коронарной болезни сердца [234, 241], а примером благоприятного — уменьшение очага воспаления при локальной бактериальной инфекции [73, 74]. Авторы развивают гипотезу о внеклеточном БТШ как функционально значимом сигнале "опасности", мобилизующем иммунную систему при тяжелом стрессе и инфекционных заболеваниях.

3.3. Проблема взаимоотношений между БТШ70 и гормонами стресса

При изучении психоэмоционального стресса на модели "кошка-крыса" поднята проблема взаимоотношений между БТШ70 и гормонами стресса [101], также имеющая существенное значение для выяснения механизмов реализации протективной функции БТШ70. Уда-

ление надпочечников блокировало увеличение уровня и внутри-, и внеклеточного БТШ70. Для объяснения этого неожиданного факта авторы предлагают несколько альтернативных гипотез:

а) экспрессия БТШ70 может быть прямым следствием повышения уровня гормонов стресса;

б) экспрессия БТШ70 усиливается в ответ на возрастание уровня цитокинов, простагландина Е2, кортикостерона, катехоламинов и других веществ для защиты клеток от их цитотоксического действия;

в) экспрессия БТШ70 обусловлена необходимостью надежной защиты мозга от токсического действия повышенного при стрессе уровня провоспалительных цитокинов;

г) повышение уровня внеклеточного БТШ70 служит "сигналом опасности", способствующим быстрой и точной активации защитных механизмов иммунной системы.

Эти гипотезы ориентируют на дальнейшее изучение взаимоотношений внутри- и внеклеточного БТШ70 с эндогенными регуляторами стрессовых реакций. К сожалению, за пределами гипотез остается не менее важный вопрос — каким образом такой тяжелый белок, массой 70 кДа, проходит через клеточные мембраны?

3.4. Молекулярные механизмы выхода БТШ70 из клеток: гипотезы

На культуре клеток изучено изменение концентрации внеклеточного БТШ70 под влиянием теплового стресса. Контрольные клетки глиомы человека T98G в течение 24 ч освобождали в среду 5—15 пкг БТШ70, а после теплового шока — 25—50 пкг [115]. Авторы полагают, что получены доказательства физиологического освобождения белка:

а) доля клеток, погибших после теплового стресса в результате некроза, была незначительной;

б) процесс освобождения БТШ70 в среду происходил и в нестрессовых условиях, хотя и в меньшем количестве.

Исследовано участие фосфорилазы С, одного из ключевых участников активации многих сигнальных путей клетки, в регуляции сложного процесса высвобождения БТШ70. Уже в первые минуты после добавления специфического ингибитора фосфорилазы С в среду клеток карциномы человека А-431 отмечено резкое снижение уровня БТШ70 в клетке и его выход в среду продолжительностью около 6 ч [91]. Предполагается, что выход БТШ70 в окружающую среду, в т.ч. в сыворотку крови у человека, может происходить из нормальных, здоровых клеток, а процесс его освобождения является активным и строго регулируемым [7].

Гипотезы молекулярных механизмов освобождения белка из жизнеспособных клеток опираются на следующие известные и новые данные. Во-первых, на типичную особенность БТШ, связанную с его шаперонной активностью и сродством к гидрофобным участкам белковых молекул. Молекулярной основой всех видов шаперонной активности БТШ70 является АТФ-регулируемое связывание и освобождение коротких гидрофобных сегментов субстратных полипептидов. Липидный слой плазматических мембран содержит гидрофобные участки и, судя по имеющимся данным, является привлекательным для БТШ. Во-вторых, удалось продемонстрировать, что БТШ70к способен взаимодействовать с искусственно моделированной билипидной мембраной и формировать в ней нуклеотид-регулируемый ион-проводящий канал [47]. Позднее показано, что обе изоформы БТШ70 (БТШ70к и БТШ70и) способны непосредственно связываться с липидами [48]. БТШ70 могут образовывать нековалентные связи с некоторыми жирными кислотами (например, пальмитиновой и стеариновой). Совокупность этих данных указывает на специфическое сродство семейства БТШ70 к липидам. Предполагается, что взаимодействие БТШ70 с липидной частью мембраны может играть существенную роль в фолдинге полипептидов мембраны и в процессах их транслокации через мембрану [48].

В 2003 г. установлены новые факты:

а) секреция БТШ70и эпителиальными клетками Caco-2 происходит без участия классического пути экзоцитоза;

б) специализированные структуры клеточной мембраны, называемые липидными "плотиками", могут быть вовлечены в молекулярные механизмы взаимодействия БТШ70и с клеточной мембраной и в его секрецию [68].

Таким образом, молекулярные механизмы, ответственные за выход БТШ в биологические жидкости, особенно в физиологических условиях, требуют дальнейших исследований.

4. Обладает ли протективными свойствами экзогенный БТШ70?

Данные о выходе эндогенного БТШ70 из клеток во внеклеточное пространство и биологические жидкости послужили хорошим основанием для развертывания исследований эффектов экзогенного БТШ70.

4.1. Протективные эффекты БТШ70 на клеточном уровне

При тестировании препаратов природного или рекомбинантного экзогенного БТШ70 на клеточных моделях in vitro были обнаружены антистрессовые эффекты, сходные с повышением уровня внутриклеточного БТШ70. Введение природного БТШ70 (выделенного из тазобедренной мышцы быка и содержащего около 70% индуцибельной и около 30% конститутивной его изоформ), в культуру клеток поджелудочной железы крыс (островки Лангерганса) повышало устойчивость клеток к цитотоксическому действию ИЛ-1 [161]. Такой же препарат увеличивал устойчивость клеток миэломы мыши к тепловому стрессу [145]. Препарат БТШ70к, полученный из мозга быка, предохранял сенсорные нейроны мыши от гибели после перерезки аксонов, но не влиял на двигательные нейроны [121]. При введении БТШ70 (БТШ70к+ БТШ70и) в глазное яблоко он поглощался сетчаткой глаза и защищал фоторецепторы сетчатки от яркого света [239]. Рекомбинантный БТШ70, вводившийся в инкубат переживающих срезов продолговатого мозга мыши, предотвращал нарушения синаптических процессов при действии ГАМК, глутамата и глицина, вызывавшиеся тепловым стрессом (нагреванием слайсов при 40°С в течение 15 мин) [137]. Добавление природного БТШ70 в инкубат с клетками миелоидной лейкемии U-937 блокировало развитие апоптоза при действии таких типичных цитотоксических агентов как противоопухолевые препараты этопозид и адриамицин, стауроспорин и ФНО-α; экзогенный БТШ70 защищал также клетки нейробластомы LA-N-5 от жесткого теплового шока (45°С, 20 мин), перекиси водорода и стауроспорина [7, 114, 115].

4.2. Молекулярные механизмы интернализации в клетках экзогенного БТШ70

Клеточные протективные эффекты экзогенного БТШ70 поставили вопрос о молекулярных механизмах его вхождения в клетку. В лаборатории Б.А. Маргулиса

(Институт цитологии РАН) для этой цели был использован меченый препарат природного БТШ70и/БТШ70к (в соотношении 7:3), выделенный из мышцы быка. При введении препарата в среду с клетками лейкемии человека U-937 наблюдалось нарастание его связывания с клетками в первые 40 мин с сохранением повышенного уровня в течение 6 ч [114]. Для клеток U-937 был характерен быстрый процесс интернализации экзогенного БТШ70: уже в первые минуты белок равномерно распределялся по клеточной поверхности, через 5—10 мин он собирался на мембране в виде пятен, а через 3 ч был весь равномерно распределен в цитоплазме клеток. В клетках нейробластом человека отмечено более медленное увеличение связывания меченого БТШ70: в клетках SK-N-SH — в течение 6 ч, а в клетках LA-N-5 — в течение 18 ч [7, 115]. Таким образом, экзогенный БТШ70 способен проникать в живые клетки, увеличивать концентрацию внутриклеточного белка и, судя по данным, приведенным в разделе 3.1, оказывать такое же протективное действие при стрессе, как и внутриклеточный белок.

4.3. Клеточные цитокиновые эффекты экзогенного БТШ70 связаны с его контаминацией липополисахаридом

В ряде других работ было выявлено увеличение провоспалительных цитокинов при добавлении в клеточные культуры БТШ70. Например, БТШ70, БТШ90, или БТШ32, введенные в культуру микроглиальных клеток крысы, вызывали отчетливое возрастание уровня ИЛ-6 и ФНО-α; этот эффект осуществлялся через активацию NF-к-В, p38 MAPK и через рецептор TLR4 [129]. На основании подобных работ сформировалось представление: внутриклеточный, эндогенный БТШ70 угнетает передачу пролиферативных и апоптотических сигналов, тормозит синтез провоспалительных цитокинов и ограничивает развитие лихорадки и сепсиса [70, 90, 140]; внеклеточный и экзогенный (природный или рекомбинантный) БТШ70, введенный в клеточную культуру, не угнетает, а, наоборот, стимулирует синтез провоспалительных цитокинов, связываясь с Tall-подобными рецепторами (TLR2 и TLR-4) клеток иммунной системы CD14-зависимым образом [50, 51, 86]. Получила распространение гипотеза: БТШ70 является частью многокомпонентного рецепторного комплекса и участвует как медиатор воспалительного сигнала бактериального эндотоксина липополисахарида [49—51, 215, 216, 223], вызывающего лихорадку.

Данные о цитокиновой функции БТШ сообщались в основном при использовании препаратов рекомбинантного человеческого БТШ, который продуцировался кишечной палочкой E. Coli. Видимо, по этой причине конечный препарат часто оказывался загрязненным бактериальными продуктами. В обзорах [217, 226] приведено достаточно примеров, как загрязнения препаратов БТШ могут приводить к повышению продукции провоспалительных цитокинов. Что касается основного объекта исследований цитокиновых эффектов БТШ — макрофагов мышей, то они чрезвычайно чувствительны к ЛПС. Очень небольшой концентрации 0,1—0,2 нг/мл эндотоксина достаточно, чтобы вызвать сильную продукцию ФНО-α [108]. При любой концентрации, даже если нагреванием инактивировано 99% ЛПС, оставшегося эндотоксина будет достаточно для запуска продукции цитокинов. Поэтому высказано предположение, что способность рекомбинантного (а иногда и природного) БТШ70 запускать продукцию цитокинов могла быть связана с загрязненностью ЛПС [217, 226]. В то же время применение в исследованиях высокоочищенного БТШ70 и других белков, даже в больших концентрациях, не сопровождалось активацией NF-κB и экспрессией цитокинов.

Важно, что тщательно очищенные от ЛПС белки сохраняли свои шаперонные свойства и АТФ-азную активность [58, 108, 193, 217]. Таким образом, потеря способности индуцировать продукцию цитокинов и активировать антиген-презентирующие клетки в результате очистки не приводит к повреждению шаперонных свойств и появлению дефектных БТШ.

Хотя эти данные свидетельствуют, что цитокиновые эффекты экзогенного БТШ, сообщавшиеся в последние 12 лет, обусловлены загрязнением ЛПС, ряд вопросов остается нерешенным. Не ясно, какой вклад в цитокиновые эффекты БТШ могут вносить другие контаминанты — связанные и не связанные с ЛПС. Пока нет полной ясности в другом важнейшем вопросе — оказывают ли высокоочищенные препараты БТШ какие-либо эффекты на врожденный иммунитет. Наконец, остаются вопросы, связанные с влиянием БТШ70 на физиологические функции целого организма, в частности, обладает ли препарат экзогенного БТШ70, контаминированный эндотоксином, пирогенным действием, сходным с действием ЛПС; зависят ли проявления физиологических эффектов препаратов БТШ70 от степени содержания в них ЛПС.

4.4. Терморегуляторные эффекты БТШ70 с высоким содержанием липополисахарида имеют сходство с эндотоксиновой лихорадкой

Результаты предыдущих разделов свидетельствуют, что протективные свойства экзогенного БТШ70 и БТШ из других семейств исследовались только на клеточных культурах. Переход с клеточного и тканевого уровня к изучению физиологических функций целого организма впервые осуществлен в 2002—2003 гг. [36]. В литературе до сих пор отсутствуют сообщения о влиянии экзогенного БТШ70 на физиологические функции у животных в условиях in vivo. Ниже будут представлены результаты физиологического исследования, проведенного в нашей лаборатории на представителях млекопитающих (крысы линии Вистар, белые беспородные мыши) и птиц (голуби Columba livia).

Выделение препаратов, определение содержания в них ЛПС и проверка их протективной активности в опытах in vitro проводились в Институте цитологии РАН; методики описаны ранее [7, 114, 115, 162]. Препараты БТШ70и/БТШ70к (примерно 3:2) были выделены из мышцы быка. По данным LAL-теста препараты включали следующие количества ЛПС: более 4 нг/мг белка (1-БТШ70), 2—4 нг/мг белка (2-БТШ70), 2 нг/мг белка или менее (3-БТШ70). Препарат 4-БТШ70, полученный после проведения через колонку с полимиксином В, отличался неде-тектируемым уровнем ЛПС и его считали "свободным" от ЛПС. Протективную активность препаратов оценивали на культурах клеток нейробластом и лейкемии человека. Все препараты в опытах in vitro показали способность к защите клеток от повреждающих факторов (индукторов апоптоза — адриамицина, этопозида, стауроспорина и др.).

В физиологическом исследовании установлено, что периферические (в вену, внутрибрюшинно) и центральные (в 3-й желудочек мозга (ж. м.) и ретикулярную формацию среднего мозга) инъекции препарата 1-БТШ70, сильно контаминированного ЛПС, вызывали у крыс, мы-

шей и голубей доза-зависимое повышение температуры мозга ($T_м$) и "ядра" тела, а также изменения соматовегетативных параметров (сократительной активности мышц, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, периферической вазомоторной реакции), которые напоминали динамику двух фаз эндотоксиновой лихорадки [36]. Сходство эффектов 1-БТШ70 с лихорадкой было подтверждено сравнением с действием самого ЛПС [88] и блокированием эффектов БТШ70 антипиретиками, влияющими на синтез медиатора лихорадки простагландина Е2. Внутрибрюшинная инъекция индометацина блокировала температурные эффекты 1-БТШ70 у голубей и мышей. Пирогенные эффекты при центральных микроинъекциях 1-БТШ70 предотвращались только при центральном, но не периферическом введении антипиретика кетопрофена. При сравнении разных путей введения установлено, что наиболее короткий латентный период повышения $T_м$ и температуры "ядра" тела (температуры клоаки у голубей и ректальной у крыс) наблюдался при введении белка в 3-й ж. м. Фосфатный буфер, бычий сывороточный альбумин и физиологический раствор не вызывали достоверных изменений изученных показателей. Высказано предположение, что выраженные пирогенные эффекты 1-БТШ70 зависят от высокого содержания в нем ЛПС и обусловлены, по-видимому, действием медиатора лихорадки простагландина Е2 преимущественно на перивентрикулярные структуры переднего гипоталамуса [36].

4.5. Физиологические эффекты препаратов БТШ70 зависят от степени их контаминации липополисахаридом

При введении 2-БТШ70, содержащего 2—4 нг ЛПС/мг белка, выявлено менее выраженное увеличение $T_м$ и других сомато-вегетативных показателей у голубей и крыс [37]. При микроинъекциях препарата БТШ70, содержащего "следы" ЛПС (около или менее 2 нг ЛПС/1 мг белка), гипертермическое действие исчезало и оставалось лишь небольшое увеличение мышечного тонуса. Сравнение данных свидетельствует о зависимости изменений показателей терморегуляции от содержания ЛПС в препаратах БТШ70. Однако даже свободные от ЛПС препараты БТШ70 и БТШ60, введенные в культуру клеток или поступающие в кровяное русло, могут захватывать ЛПС [116, 217]; при этом возможны изменения активности самого белка. В связи с этим мы анализировали эффекты БТШ70 при его введении в мозг, защищенный от ЛПС гематоэнцефалическим барьером. Полученные данные указывают на связь гипертермического эффекта БТШ70 со степенью его контаминации ЛПС.

При анализе характеристик состояний сна и бодрствования как установлено, что все препараты БТШ70, контаминированные ЛПС в различной степени, вызывали у голубей и крыс увеличение длительности медленного сна, но латентный период сомногенного эффекта и его выраженность существенно зависели от содержания ЛПС: чем меньше ЛПС содержал препарат БТШ70, тем раньше возникал и был более продолжительным сомногенный эффект [37].

Необходимо иметь в виду, что сам ЛПС вызывает усиление экспрессии внутриклеточного БТШ70 в различных тканях (см. раздел 2.4); системное введение ЛПС сопровождалось увеличением $T_м$ и медленного сна, которое блокировалось после пропускания ЛПС через колонки с полимиксином В [22, 142]. Известно, что ЛПС увеличивает синтез провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и TNF-α, обладающих кооперативным сомногенным эффектом, который является независимым от их пирогенного эффекта [210]. Поэтому увеличение медленного сна при введении в мозг препаратов БТШ70, содержащих ЛПС, могло быть обусловлено как самим БТШ70, так и цитокинами. Можно составить следующую гипотетическую схему участия ряда факторов сна в реализации сомногенного эффекта БТШ70, умеренно контаминированного ЛПС [37]. Согласно данным, приведенным в обзоре [180] и других работах [14, 210], ИЛ-1β и TNF-α увеличивают синтез простагландина Д2 преимущественно в клетках арахноидального сплетения, что приводит к высвобождению аденозина, активирующего через А2 рецепторы ГАМК-ергические нейроны гипоталамуса, участвующие в регуляции медленного сна. Кроме того, ИЛ-1 активирует высвобождение соматолиберина нейросекреторными нейронами гипоталамуса, который увеличивает медленный сон, взаимодействуя с ГАМК-ергическими нейронами. Этот каскадный процесс, включающий несколько этапов, требует определенного времени, что может объяснить относительно длительный латентный период увеличения медленного сна при действии препарата 2-БТШ70, содержащего 4—2 нг ЛПС/мг белка. Введение 3-БТШ70 со "следами" ЛПС, очевидно, не приводит к усилению синтеза провоспалительных цитокинов, как это было показано на модели мышиных макрофагов [108]; при отсутствии пирогенного действия медленный сон возникает раньше, чем при введении 2-БТШ70. При высоком содержании ЛПС в препарате 1-БТШ70 задержка увеличения сна может быть обусловлена высокой концентрацией TNF-α и ИЛ-1β, способствующих синтезу медиатора лихорадки ПГЕ2, и в такой концентрации угнетающих развитие сомногенного эффекта [210].

4.6. Физиологические эффекты БТШ70, освобожденного от липополисахарида

Препарат 4-БТШ70, единственный из всех изученных препаратов вызывал угнетение мышечного тонуса и снижение $T_м$ у голубей и крыс, что сопровождалось снижением частоты сердечных сокращений и тенденцией к развитию вазоконстрикции [37, 39]. У голубей, у которых сократительный термогенез является доминирующим источником теплопродукции [12, 38, 191] наблюдали более заметное угнетение мышечного тонуса, что было, по-видимому, основной причиной более выраженного снижения $T_м$ в сравнении с крысами. Сопоставление терморегуляторных эффектов всех изученных препаратов свидетельствует о связи гипертермического эффекта БТШ70 с его контаминантом ЛПС, а гипотермического — со свойствами самого БТШ70. При изучении комплекса электрофизиологических показателей у голубей и крыс выявлено, что для 4-БТШ70 в сравнении с 1-3-БТШ70 характерен наименьший латентный период появления эпизодов медленного сна (в течение первых 5—10 мин) и более значительное и продолжительное увеличение его длительности (на 50—60 мин в течение 9 ч наблюдения). Анализ временных характеристик показал, что сомногенное действие БТШ70 при его центральных микроинъекциях реализуется через усиление механизма поддержания длительности медленного сна, а также угнетение механизмов запуска и поддержания бодрствования и запуска быстрого сна [39]. Эти данные свидетельствуют о наличии у препарата 4-БТШ70, свободного от ЛПС, собственного сомногенного эффекта, не связанного с его контаминантами.

Быстрое развитие и наибольшая выраженность эффектов в течение первого часа после введения препарата в 3-й ж. м. позволяют предполагать, что ответственными за гипотермическое и сомногенное действие БТШ70 могут быть преимущественно нейроны вентролатеральной (ВЛПО) и медиальной преоптической области переднего гипоталамуса, участвующие в контроле сна, терморегуляции и сопряженных с ними висцеральных функций.

Молекулярные механизмы, необходимые для объяснения физиологических эффектов экзогенного БТШ70, недостаточно изучены. В разделе 4.2 мы привели данные о способности экзогенного БТШ70 проникать в живые клетки, увеличивать концентрацию внутриклеточного белка и повышать устойчивость клеток к стрессу [7, 115]. Подчеркивается, что повышение устойчивости клеток связано не с синтезом, а с накоплением БТШ70. Судя по быстрым изменениям физиологических показателей, процессы проникновения в нервные клетки и накопления в них экзогенного БТШ70 могут осуществляться в течение первого часа с момента микроинъекции. Если продолжить аналогии, то длительное сохранение сомногенных и вегетативных эффектов (до 6—9 ч) в наших опытах, как и в случае внутриклеточного БТШ70 [8, 9], может быть связано с поддержанием высокой концентрации БТШ70 в нервных клетках вследствие образования его комплексов с другими клеточными белками, что уменьшило бы его доступность протеолитическим ферментам. Мы отдаем себе отчет в спекулятивном характере проведенных аналогий между культурой клеток и организмом и между эндогенным и экзогенным БТШ70. К сожалению, прямые данные для объяснения физиологических эффектов экзогенного БТШ70 пока отсутствуют.

4.7. Роль ГАМК(А)-ергических механизмов гипоталамуса в реализации сомногенного эффекта БТШ70

Если предположить, что при введении 3- и 4-БТШ70 не происходит усиление синтеза провоспалительных цитокинов, то увеличение медленного сна может быть связано с активацией ГАМК-ергических нейронов ВЛПО, являющихся конечным этапом каскадного процесса, описанного в разделе 4.5. По крайней мере, сокращение числа этапов может привести и к сокращению латентного периода сомногенного эффекта 4-БТШ70 [37].

Около 80% нейронов ВЛПО у крыс содержат тормозные медиаторы ГАМК и галанин [202]. Выключение 80—90% нейронов этой области иботеновой кислотой приводило к уменьшению на 60—70% дельта-активности и на 50—60% времени медленного сна в течение трех недель; число оставшихся Fos-иммунореактивных нейронов было линейно связано с пропорцией медленного сна после сечения [155]. Микроинъекции в каудальный отдел ВЛПО физиологической дозы (30 нг/0,2 мкл) агониста ГАМК(А)-рецепторов мусцимола вызывали увеличение длительности эпизодов (на 70%) и времени (на 20%) медленного сна в течение 2—4 ч у голубей; при введении антагониста ГАМК(А)-рецепторов найдено уменьшение времени медленного сна [14]. Изменения временных характеристик состояний сна были сходны с действием БТШ70; активация ГАМК(Б)-рецепторов баклофеном не изменяла пропорцию медленного сна. Была высказана гипотеза: увеличение медленного сна при микроинъекции 4-БТШ70 в 3-й ж. м. может быть связано с активацией преимущественно ГАМК(А)-ергических механизмов ВЛПО [37].

Гипотеза получила подтверждение в экспериментах с введением антагониста ГАМК(А)-рецепторов бикукуллина [87]. Предшествующее введение бикукуллина в ВЛПО у голубей приводило к угнетению сомногенного эффекта 4-БТШ70 и увеличению бодрствования в течение первых трех часов с момента микроинъекции. Введение бикукуллина в 3-й желудочек мозга у крыс также вызывало угнетение сомногенного эффекта 4-БТШ70, но в более поздние сроки — максимальное уменьшение времени медленного сна отмечено с третьего часа после введения препаратов. Приведенные данные свидетельствуют об участии ГАМК(А)-рецепторов ВЛПО гипоталамуса в реализации сомногенного эффекта БТШ70 у птиц и млекопитающих.

Согласно данным и гипотезам, изложенным в разделе 2.6, эндогенный БТШ70 содержится в синапсах, включен в модификацию и турновер синаптических белков и участвует в восстановлении синаптических белков, поврежденных при стрессе [60, 182]. Экзогенный БТШ70 способен защищать синаптическую функцию ГАМК, глутамата и глицина при нагревании переживающих срезов мозга у мышей [137]; он модулирует глутаматергическую синаптическую передачу в нервных клетках обонятельной луковицы у крыс и защищает ее от аноксии [28, 29]. Эти косвенные данные позволяют думать, что сомногенные эффекты экзогенного БТШ70 могут быть связаны с его модулирующим влиянием на ГАМК(А)-ергические синаптические процессы в ВЛПО гипоталамуса.

4.8. Стресс-лимитирующие эффекты экзогенного БТШ70 в период реабилитации после умеренного стресса

Психоэмоциональный стресс как обязательный компонент многих видов стресса широко распространен в жизни современного общества. Вызываемые им нарушения сна ведут к многообразным соматовегетативным расстройствам и провоцируют развитие различных синдромов. Стресс обычно трудно предугадать и чаще вопрос стоит об устранении последствий стресса. В качестве модели умеренного психоэмоционального стресса давно используется насильственное лишение (депривация) сна посредством тактильной, звуковой или иной стимуляции [4, 192]. Показано увеличение уровня GRP78 (glucose-regulated protein) — шаперона из семейства белков БТШ70 в коре и других отделах мозга у мышей при длительной "щадящей" депривации сна (6 ч и более) [176, 212], а также при депривации состояний покоя у мутантов дрозофилы [201]. Влияние препаратов экзогенных БТШ на течение стресса или восстановление физиологических функций после стресса не исследовалось.

Физиологические эффекты 4-БТШ70 изучены в период после 5 ч психоэмоционального стресса, вызванного тотальной депривацией сна такими тактильными и звуковыми стимулами, после которых активное бодрствование занимало 50—60%, а все состояние бодрствования — 95—96% времени регистрации. Опыты проведены на голубях, характеризующихся очень короткими эпизодами сна и бодрствования, что увеличивало эффект длительного непрерывного бодрствования.

В течение 5 ч депривации сна отмечено повышение уровня локомоторной активности, частоты сердечных сокращений, $T_м$ и развитие периферической вазодилатации, ведущей к усилению теплоотдачи [23]. Введение 4-БТШ70 в 3-й ж.м. сразу после 5 ч стресса сопровождалось более быстрым, более выраженным и более продолжительным

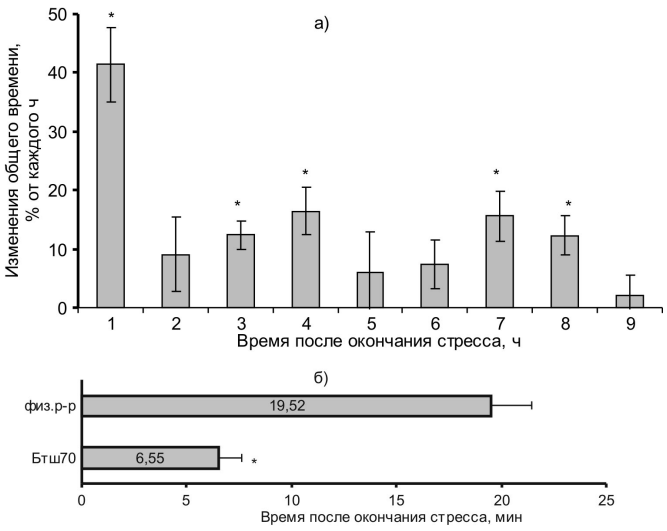


*Рис.3. Изменения общего времени (ОВ) медленного сна после микроинъекции белка теплового шока с молекулярной массой 70 кДа (Бтш70) по отношению к действию физиологического раствора в период после стресса у голубей (n=6) [23]: а) латентный период появления первого эпизода медленного сна после микроинъекции физиологического раствора (физ. р-р) и препарата Бтш70 после окончания стрессового воздействия у голубей (n=6); б) [23]; *P<0,05*

снижением $T_м$ в сравнении с введением контрольного раствора. После введения БТШ70 резкое снижение уровня мышечной активности происходило уже с первого часа после инъекции (на 1 ч раньше, чем в контроле).

По сравнению с действием контрольного раствора, БТШ70 вызывал более раннее появление первого эпизода медленного сна, в течение первого часа происходило увеличение общего времени медленного сна на 40%, в течение 3—4-го и 7—8 ч — в среднем на 15% (рис. 3). После введения БТШ70 отмечен более ранний (уже в первый час после микроинъекции) и более значительный эффект "отдачи" сна (rebound effect). Это означает, что сомногенное действие 4-БТШ70 после психоэмоционального стресса усиливалось по сравнению с его действием в нестрессовых условиях у тех же животных.

В опытах установлен еще один важный факт. Известно, что медленный сон вносит основной вклад в усиление периферической вазодилатации, снижение сократительной мышечной активности, частоты сердечных сокращений и метаболизма, в ограничение энерготрат и "охлаждение" мозга в нестрессовых и экстремальных природных условиях, а также при хроническом стрессе и после стрессовых воздействий у млекопитающих и птиц [35, 38, 40, 42, 191, 192]. При введении БТШ70 после стресса он увеличивает этот естественный вклад медленного сна в развитие глубокого мышечного покоя и снижение активности висцеральных систем, что свидетельствует об усилении стресс-лимитирующей функции медленного сна. Продолжительное бодрствование приводит к истощению резервов глюкозы в мозге [160] и нарушению обмена Ca^{++} в нервных клетках [76]. Увеличение медленного сна в период реабилитации после стресса, вызванное введением БТШ70, может способствовать восстановлению этих важнейших параметров гомеостазиса мозга и созданию благоприятных условий для фолдинга белковых молекул в нейронах и синапсах.

4.9. Стресс-лимитирующие эффекты экзогенного БТШ70 в период реабилитации после "тяжелого" стресса

Многие трагические события (землетрясения, цунами, транспортные катастрофы, террористические акции) приводят к тяжелому психоэмоциональному и физическому стрессу и развитию неврозов, депрессий, заболеваний нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой систем. В случаях, когда человек попадает в "ловушки-завалы" или в заложники, основными элементами стресса могут быть ограничение или полное отсутствие воды, пищи, сна и различная степень иммобилизации. Многочисленные осложнения убеждают в необходимости научного обоснования защитного действия новых препаратов в ходе реабилитации после стресса.

Физиологические эффекты экзогенного препарата 4-БТШ70 изучены в период реабилитации после сочетанного действия различных стрессовых факторов, частично имитирующих элементы тяжелого стресса у крыс (лишение пищи и воды в течение 24 ч с последующими иммобилизацией и лишением сна в течение 5 ч) [25]. Показано, что лишение пищи и воды сопровождалось постепенным повышением тонуса мышц, уровня локомоторной активности (связанного с поиском воды и пищи) и близкими по периоду небольшими колебаниями $T_м$ и периферической теплоотдачи. Иммобилизация и лишение сна в течение 5 ч приводили к повышению сократительной активности мышц и теплоотдачи в сравнении с контролем до стресса.

После окончания стрессовых воздействий животному вводили в 3-й ж.м. контрольный раствор (группа 1), или 2-БТШ70, контаминированный ЛПС (группа 2), или 4-БТШ70, свободный от ЛПС (группа 3). В группе 1 отмечено снижение повышенного уровня сократительной активности мышц и $T_м$ до уровня до стресса в течение 4—5 ч; в группе 2 наблюдался высокий уровень этих показателей в течение всего периода регистрации (8 ч); в группе 3 выявлено снижение мышечного тонуса и $T_м$ ниже уровня до стресса в течение 2—3-го часа, но это снижение происходило медленнее и на меньшую величину в сравнении с периодом после умеренного стресса у голубей. Во всех группах периферическая вазодилатация сменялась вазоконстрикцией только при снижении $T_м$ ниже уровня до стресса. Таким образом, препарат белка стресса, содержащий эндотоксин, увеличивал, а препарат, освобожденный от ЛПС, уменьшал продолжительность периода восстановления дострессового уровня показателей терморегуляции после сочетанного действия стрессовых факторов.

После введения в 3-й ж.м. контрольных растворов в течение первых двух часов после стресса у животных отмечены частые эпизоды неполных или незаконченных циклов грумминга, двигательное беспокойство, признаки тревоги и агрессивного поведения, а также преобладание состояния активного бодрствования в течение 4 ч и появление "отдачи" медленного сна, начиная только с 6—7-го часа после стресса. Микроинъекции 4-БТШ70 вызывали уменьшение признаков поведенческого беспокойства, сокращение периода бодрствования до 2 часов и появление "отдачи" медленного сна в течение 3—5-го часа. БТШ70 угнетал механизмы запуска и поддержания бодрствования, запуска дремоты и быстрого сна и активировал механизмы запуска и поддержания медленного сна. Увеличение медленного сна и нормализация соматовегетативных показателей после введения БТШ70 проис-

ходили в среднем на 2—3 ч быстрее по сравнению с контролем после стресса.

Характер физиологических эффектов 4-БТШ70 в нестрессовых условиях и в период реабилитации после стресса позволяет высказать рабочую гипотезу: экзогенный БТШ70 способствует усилению стресс-лимитирующей функции медленного сна, более быстрому устранению последствий стресса и восстановлению соматовегетативных показателей [23, 39]. Проверка гипотезы требует определения гормональных маркеров стресс-лимитирующей функции БТШ70.

Получены данные о влиянии 4-БТШ70 на содержание кортикостерона в плазме крови крыс в период реабилитации после "тяжелого" стресса [26]. Показано, что содержание кортикостерона через 12 ч лишения воды и пищи имеет тенденцию к увеличению, а к концу периода иммобилизации и лишения сна существенно возрастает. Содержание кортикостерона до и после стресса определяли через 3 ч после микроинъекций 4-БТШ70 и физиологического раствора в 3-й ж. м. В периоде после стресса 4-БТШ70 вызывал более значительное снижение содержания кортикостерона в сравнении с контрольной группой, чем в нестрессовых условиях. Следовательно, антистрессовый эффект БТШ70 в период реабилитации после тяжелого стресса усиливался.

В отдельной серии опытов забор крови для измерения содержания кортикостерона проводили в конце эпизодов активного бодрствования (включающих локомоторную активность) и в конце эпизодов глубокого покоя, в которых 80—90% занимал медленный сон и 10—20% — состояние дремоты; длительность всех эпизодов составляла не менее 5 мин. В период реабилитации (через 3 ч после микроинъекции) в контрольных группах уровень кортикостерона имел тенденцию к снижению в эпизодах сна в сравнении с эпизодами бодрствования; в группах с введением 4-БТШ70 он был существенно ниже в эпизодах сна в сравнении с эпизодами бодрствования. В состоянии активного бодрствования не обнаружено различий в уровне кортикостерона между группами БТШ70 и контрольной. В состоянии медленного сна уровень кортикостерона был ниже в группе с введением 4-БТШ70 в сравнении с контрольной группой.

Следовательно, судя по изменению содержания в плазме крови гормона стресса кортикостерона, экзогенный БТШ70 усиливает стресс-лимитирующую функцию медленного сна в период реабилитации после сочетанного действия стрессовых факторов.

Результаты исследования согласуются с данными о снижении уровня кортикостерона при увеличении медленного сна и с представлением о медленном сне как антистрессовом факторе [5, 40, 63]. Обобщение полученных данных дает возможность высказать гипотезу: экзогенный БТШ70 обладает нейропротекторным действием, усиливая стресс-лимитирующую функцию медленного сна в период реабилитации после различных видов стресса. Можно полагать, что препараты на основе БТШ70 перспективны для разработки новых лекарственных средств для терапии постстрессовых синдромов.

5. Перспективы: о терапевтическом потенциале БТШ70

В последние годы резко возросло число исследований, нацеленных на оценку терапевтических приложений протективных свойств БТШ70 и других шаперонов. Работы касаются многих актуальных биомедицинских проблем: адаптация к природным и ксенобиотическим факторам, локальное воспаление, лихорадка, сепсис, аутоиммунные болезни, злокачественные образования, гипоксически-ишемические состояния (ишемия-реперфузия сердца, печени, тонкого кишечника, фокальная и глобальная ишемия мозга), язвы желудка и кишечника, трансплантации печени и других органов, нейротрансплантации, нейродегенеративные заболевания (болезни Гентингтона и Альцгеймера). К сожалению, эти исследования пока выполняются на клеточных моделях и лабораторных животных и еще не достигли рубежа клинических испытаний. Одна из причин, тормозящих переход к клиническим исследованиям, — наличие противоречивых данных и серьезных "информационных пустот" в изучении молекулярных, клеточных и системных механизмов протективной функции БТШ70.

Эндогенный внутриклеточный БТШ70. В первых двух частях обзора нами охарактеризованы механизмы протективной функции внутриклеточного БТШ70 и ряда других шаперонов. Приведенные данные свидетельствуют, что простой по исполнению метод теплового прекондиционирования позволяет стабильно получать мощную экспрессию и продолжительное увеличение содержания БТШ70и и других шаперонов в различных клетках и тканях организма, включая нервную систему. Протективные эффекты теплового прекондиционирования выявлены при действии на клетки и организмы самых различных повреждающих воздействий — перегревания, гипоксии, ультрафиолетового и радиационного облучения, тяжелых металлов, этилового спирта, инфекционных факторов, других эндо- и экзотоксинов. Многие исследователи указывают на перспективу терапевтического использования методики теплового прекондиционирования и активируемых им молекулярных механизмов при лихорадке, сепсисе, инфекционных заболеваниях, ишемических повреждениях мозга, сердца, печени, язвенной болезни, трансплантациях органов и тканей, нейродегенеративных заболеваниях. Более детальные сведения можно найти в обзорных и проблемных работах [1, 7, 27, 70, 95, 109, 110, 125, 128, 133, 138, 147, 149, 150, 165, 170, 173, 182, 188, 195, 207, 234, 237].

Предполагается, что тепловое прекондиционирование может защищать нейроны от экзоцитотоксических повреждений, вызванных возбуждающими аминокислотами (глутаминовой и каиновой) [164, 185] и агонистом NMDA (N-methyl-D-aspartate) типа глутаматного рецептора [144], обладающих судорожными эффектами. Эти данные можно использовать в экспериментальных моделях эпилепсии для оценки протективных терапевтических эффектов теплового прекондиционирования. Опыты на крысах линии Wistar, предрасположенных к аудиогенным судорогам, показали, что краткосрочное нагревание животных до температуры тела 41°C за 12—16 ч до в. ж. введения конвульсанта NMDA приводило к увеличению в 20 раз латентного периода судорожного припадка, значительному уменьшению длительности клонико-тонических судорог (рис. 4) и локомоторных нарушений (симптомы атаксии и стереотипии), наблюдаемых после судорог [13]. Блокада экспрессии БТШ70 кверцетином, напротив, увеличивала тяжесть моторных судорог и симптомов атаксии, вызванных гиперактивицией NMDA-типа глутаматных рецепторов; при этом происходило значительное увеличение длительности наиболее опасного для жизни компонента припадка — тонических судорог (рис. 4).

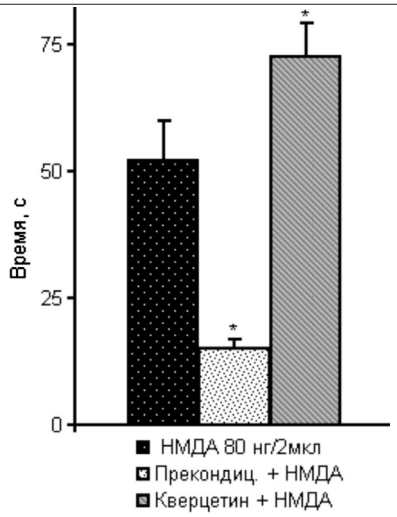


*Рис. 4. Влияние теплового прекондиционирования (прекондиц) и блокады экспресии белка теплового шока с молекулярной массой 70 кДа (кверцетин, внутрибрюшинно 5 мг/кг) на длительность клонико-тонических судорог, вызванных активацией НМДА-типа глутаматных рецепторов у крыс (n=25), предрасположенных к аудиогенным судорогам [13]; * P<0,0*

Молекулярные механизмы, лежащие в основе антисудорожных эффектов теплового прекондиционирования, не ясны. Предполагается, что гипертермия вызывает накопление в нейронах и синапсах БТШ70и и других БТШ. Известно, что БТШ70и обладают способностью реагировать с сигнальными белковыми молекулами в момент изменения их конформации и модулировать синаптические процессы [7, 60, 62, 182]. Возможно, БТШ70и взаимодействует с белковыми молекулами NMDA-рецептора и оказывает влияние на параметры функционирования NMDA-рецепторно-ионофорного комплекса. Такая кооперация в итоге приводит к уменьшению гиперактивности NMDA-рецептора, вызванной введением конкурентного агониста. Не исключен и другой механизм: шаперон БТШ70 связывается с функциональными клеточными белками, участвующими в модуляции активности глутаматного рецептора, и изменяет функциональные свойства этих белков.

Несмотря на широкое распространение способов прекондиционирования, ряд вопросов остаются недостаточно изученными:

а) различия в экспрессии "набора" БТШ и их ко-шаперонов в зависимости от специфики прекондиционирования (теплового, гипоксического и др.) и соответствие этого "набора" БТШ терапевтической мишени (например, при ишемии мозга; сердца, эпилепсии, лихорадке и т.д.);

б) различия в латентных периодах накопления и продолжительности сохранения повышенного уровня БТШ70 и других шаперонов в различных тканях и клетках живого организма, поскольку от этого существенно зависит определение периода реализации протективных эффектов;

в) временные характеристики и эффективность режимов повторяющихся сеансов прекондиционирования;

г) различия между режимами в зависимости от вида, пола, возраста, сезона, формы и стадии патологического процесса и других факторов.

У млекопитающих режимы прекондиционирования в ряде случаев сопровождались повышением секреции стресс-гормонов, цитокинов, электролитов, структурными нарушениями в печени (кровоизлияния, некроз) и других органах и отклонениями в работе сердечно-сосудистой, эндокринной и нервной систем [64, 71, 85, 134]. Эти побочные эффекты представляют опасность не только для больного, но и здорового человека.

Один из выходов из этой ситуации наметился в последние 5—7 лет, когда обратили внимание на ряд известных лекарственных средств растительного происхождения (куркумин, карбеноксолол, геранил-геранил-ацетон), обладающие антиоксидантным, противовоспалительным и противоязвенным действием. Выяснилось, что эти препараты угнетают ядерный фактор NF-kappaB, блокируют синтез провоспалительных цитокинов, активируют транскрипционный фактор ФТШ-1 и пролонгируют экспрессию БТШ70 [обзоры: 194, 195]. В опытах на крысах показаны их защитные эффекты при сепсисе, язве желудка, ишемии-реперфузии желудка, тонкого кишечника и сердца, при 95%-ной резекции печени и ее трансплантации. Наиболее эффективным и перспективным для клинических исследований будет, по-видимому, совместное применение прекондиционирования и нетоксичного препарата — "индуктора БТШ". В опытах на крысах найдено, что геранил-геранил-ацетон сам не оказывал заметного влияния на синтез БТШ70, но резко усиливал его при сочетании с тепловым прекондиционированием [235]. Это позволило сократить время прекондиционирования с обычных 30—15 мин до 5 мин при сохранении такого же увеличения уровня БТШ70! Подобные способы усиления синтеза молекулярных шаперонов, очевидно, не сопровождающиеся побочными эффектами, в самое ближайшее время могут найти клиническое применение, прежде всего в гастроэнтерологии, трасплантологии и терапии нейродегенеративных расстройств.

Препарат "Гелданамицин", который увеличивает уровень БТШ70 в клетках, вовлечен в антиапоптозные и антинекротические процессы и защищает животных от ишемии головного мозга [109, 110, 154], едва ли дойдет до клинических испытаний, поскольку его нейропротекторные свойства связаны с угнетением экспрессии такого важного для организма шаперона, как БТШ90, тормозящего активацию ФТШ-1 и синтез БТШ70.

Обнадеживающие результаты получены с помощью методов генной терапии, позволяющих повысить внутриклеточное содержание БТШ70. Установлено, что трансфекция нейронов гиппокампа крыс геном БТШ70и вызывала повышение концентрации БТШ70и в этих клетках и оказывала нейропротективный эффект при ишемии [109, 110, 136, 238]. Ранее сообщалось об эффекте генной терапии в моделях инсульта и эпилепсии у крыс [236]. Авторы полагают, что антиишемический эффект БТШ70и связан с вовлечением этого молекулярного шаперона в антиапоптозный, антинекротический и антиагрегационный механизмы.

Эти свойства БТШ70и представляют интерес не только для антиишемической терапии, но и для нейрохирургии и терапии нейродегенеративных заболеваний. В экспериментальных моделях, имитирующих нейродегенеративные протеотоксические заболевания (полиглутаминовая болезнь Хантингтона) показано, что трансфекция нейронов генами шаперонов БТШ70и или Hdj подавляет образование в клетках нерастворимых белковых агрегатов и защищает их от нейротоксического действия [66, 128, 244]. Установлен благоприятный эффект БТШ70 на формирование глиального рубца при нейротрансплантации:

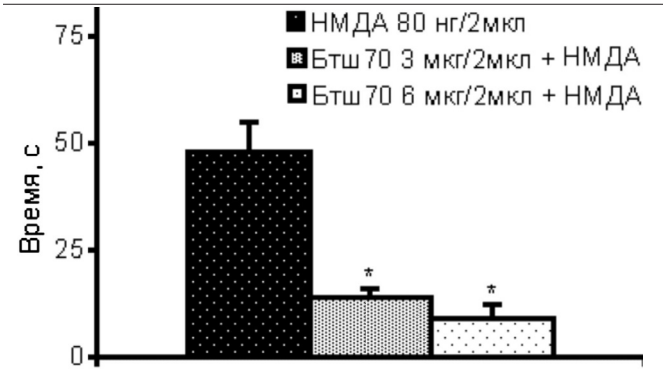


*Рис. 5. Влияние препарата Бтш70 на длительность клонико-тонических судорог, вызванных активацией НМДА-типа глутаматных рецепторов у крыс (n=28), предрасположенных к аудиогенным судорогам [13]; *P<0,05*

мобилизация БТШ70 в эмбриональном нейротрансплантанте, взятого от трансгенной дрозофилы, приводила к блокаде образования глиального рубца вокруг ксенотрансплантанта в затылочной области мозга у взрослой крысы [18]. Разрабатываются методики трансфекции гена БТШ70и в кардиомиоциты для защиты сердца от ишемии миокарда [147, 170].

Имеются некоторые основания рассматривать принцип "to much or too little is not good" по отношению как к длительно сниженному, так и длительно повышенному уровню экспрессии БТШ70 и БТШ90, вызванному генной трансфекцией [179]. Для того, чтобы подтвердить или опровергнуть этот тезис, необходимы исследования биохимических, эндокринных и физиологических показателей гомеостазиса мозга и организма у трансгенных животных, а также биомедицинская оценка отдаленных последствий генной терапии для состояния здоровья.

Внеклеточный БТШ70. В третьей части обзора нами приведены данные о выходе шаперонов из клетки и гипотезы о внеклеточном БТШ как функционально значимом сигнале "опасности", мобилизующем иммунную и эндокринную системы при тяжелом стрессе или действии инфекционного патогенного фактора. БТШ70 был найден в кровотоке и у здоровых людей; его уровень снижался с возрастом и возрастал при таких заболеваниях, как гипертония и атеросклероз. В обзоре [188] приведены данные о том, что в пожилом возрасте стресс не вызывает отчетливого повышения содержания БТШ70 в крови и различных тканях (легких, печени, селезенке, сердце, сетчатке глаза). Высказываются мнения, что уменьшение анти-стрессового потенциала системы БТШ у пожилых людей может быть связано со снижением возможностей физиологических систем по поддержанию гомеостазиса организма при стрессе и с развитием сердечно-сосудистых, злокачественных и аутоиммунных заболеваний. В связи с этим возникает научно-практическая задача, важная для клиник возрастной патологии, — разработка простых и точных методик количественного определения содержания БТШ70 и других шаперонов в клеточных экстрактах и биологических жидкостях человека (крови, слюне); имеются сообщения о создании такого диагностикума для онкологической клиники [10, 33].

Экзогенный БТШ70. Интерес исследователей и крупных фармацевтических компаний к антистрессовым свойствам шаперонов и их использованию в медицине возрос вновь, когда было установлено, что экзогенный БТШ70 при введении в клеточную культуру угнетал процесс апоптоза и защищал клетки от противовоспалительных цитокинов, противоопухолевых препаратов и других цитотоксических агентов (4-я часть обзора). Детальный анализ влияния экзогенного БТШ70 на раковые клетки открыл перспективу создания принципиально новой противораковой вакцины [57] и разработки такой стратегии противораковой терапии, в основу которой включены:

а) обязательное количественное определение БТШ70 в опухоли;

б) введение экзогенного БТШ70 в вену с целью значительного увеличения числа иммунных клеток, способных узнавать БТШ70 на поверхности раковых клеток [7, 10].

Показана возможность использования препаратов экзогенного БТШ70 для терапии социально значимых протеотоксических заболеваний. На клеточной модели болезни Хантингтона удалось продемонстрировать способность БТШ70 предотвращать образование агрегатов нерастворимых белков, содержащих длинные повторы глутамина [7].

В изучении молекулярных и системных механизмов протективной функции экзогенного БТШ70 остаются наиболее глубокие "информационные пустоты". Материалов об изменениях физиологических функций у теплокровных животных получено недостаточно, поскольку исследования проводились только в одной лаборатории. Однако в экспериментах выявлены чрезвычайно интересные протективные эффекты БТШ70 и мы решились включить в 4-ю часть обзора и результаты кратких сообщений, содержащие эти новые данные. Во-первых, установлено, что БТШ70 участвует в регуляции поведения сон — бодрствование, соматических и вегетативных функций у теплокровных животных. Вызываемое им увеличение длительности медленного сна опосредуется через активацию механизмов основной тормозной системы — ГАМК-ергической, включенной в регуляцию многих физиологических, биохимических и когнитивных функций [14, 16 и др.]. Поведение сон—бодрствование — одна из лучших демонстраций временной интеграции множества физиологических процессов в организме, их специфическая многофакторная регуляция еще не найдена [17, 180, 192]. Открытие выраженного сомногенного действия у препаратов БТШ70 позволяет надеяться, что активация эндогенных молекулярных механизмов даст определенные преимущества в поиске веществ, способствующих сну.

Во-вторых, центральные микроинъекции БТШ70 после умеренного психоэмоционального стресса и более "тяжелого" стресса, имитирующего у животных элементы стресса "заложника", вызывали более значительное (в сравнении с действием БТШ70 до стресса) увеличение медленного сна, во время которого происходило развитие глубокого мышечного покоя и более быстрое и более значительное снижение вегетативных показателей и содержания гормона стресса кортикостерона в периферической крови [23, 25, 26]. Согласно нашей гипотезе, экзогенный БТШ70 обладает нейропротективным действием, усиливая естественную стресс-лимитирующую функцию медленного сна в период реабилитации после различных видов стресса. Увеличение медленного сна рассматривается, в том числе и клиницистами, как мощный антистрессовый и лечебный фактор, препятствующий развитию неврозов, депрессий, заболеваний нервной, эндокринной и сердечно-сосудистой систем. Можно полагать,

что препараты на основе БТШ70 могут быть прототипами новых лекарственных средств, способных существенно повысить эффективность используемых в медицине нейропротективных "коктейлей".

В-третьих, выявлено, что экзогенный БТШ70 способен уменьшать тяжесть судорожного припадка и локомоторных нарушений, вызванных гиперактивацией NMDA-типа глутаматных рецепторов у крыс, предрасположенных к аудиогенным судорогам [13]. Его центральное введение вызывало дозо-зависимое уменьшение общей длительности "дикого" бега, клонико-тонических судорог (рис. 5) и симптомов атаксии и стереотипии. Способность БТШ70 ослаблять судорожный припадок может быть связана с его влиянием на параметры функционирования ионного канала и всего NMDA-рецепторно-ионоформного комплекса и с уменьшением уровня внутриклеточного Ca^{++}, что может привести к снижению нейротоксического эффекта глутаматергической активации [178]. Известные в настоящее время противоэпилептические средства почти полностью блокируют NMDA-рецепторы, что сопровождается различными побочными эффектами. БТШ70 обладает нейропротективными свойствами и способностью "мягко" регулировать глутаматергическую синаптическую передачу, что указывает на перспективу применения подобных средств при некоторых формах эпилепсии.

Несмотря на значительные пробелы в изучении молекулярных, клеточных и системных механизмов протективных эффектов БТШ70 и других шаперонов, их высокий терапевтический потенциал не вызывает сомнений.

Литература

1. Андреева Л.И. Теоретическое и прикладное значение белков теплового шока 70 кДа; возможность практического применения и фармакологической коррекции // Обз. Клин. Фармакол. Лек. Тер. — 2002. — 1. — С. 2—18.

2. Андреева Л.И., Горанчук В.В., Шустов Е.Б. и др. Адаптация человека к гипертермии и изменения в лейкоцитах периферической крови // Рос. Физиол. ж. им. И.М. Сеченова. — 2001. — Т. 87. — №9. — С. 1208—1216.

3. Андреева Л.И., Шабанов П.Д., Маргулис Б.А. Экзогенный белок теплового шока с молекулярной массой 70 кДа изменяет поведение белых крыс // ДАН — 2004. — Т. 394. — №6. — С. 835—839.

4. Борбели А. Тайны сна. — М: Знание, 1989. — 190 с.

5. Вейн А.М., Судаков К.В., Левин Я.И. и др. Стадии сна после психоэмоциональных воздействий: индивидуальность изменений // Рос. Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2001. — Т. 87. — №3. — С. 289—295.

6. Гинецинский А.Г. Об эволюции функций и функциональной эволюции. — М.—Л., 1961. — 24 с.

7. Гужова И.В. Механизмы работы шаперона Hsp70 в нормальных клетках и при клеточной патологии: Автореферат дисс. на соискание уч. степени д.б.н. — СПб: ЗАО КопиСервис, 2004. — 40 с.

8. Гужова И.В., Ласунская Е.Б., Нильссон К. и др. Влияние теплового шока на процессы дифференцировки и апоптоза в клетках U-937 // Цитология. — 2000. — Т. 42. — №7. — С. 653—658.

9. Гужова И.В., Маргулис Б.А. Индукция и накопление БТШ70 приводит к формированию его комплексов с другими клеточными белками // Цитология. — 2000. — Т. 42. — С. 647—652.

10. Гужова И.В., Новоселова Т.В., Вербова М.В., Маргулис Б.А. Шаперон Hsp70 и перспективы его использования противоопухолевой терапии // Цитология. — 2005. — Т. 47. — С. 210—227.

11. Гурин В.Н. Механизмы лихорадки. — М: Наука и техника, 1993. — 165 с.

12. Екимова И.В. Терморегуляция у голубя Columba Livia при стрессе, вызванном депривацией пищи // Ж. эвол. биохим. физиол. — 2005. — Т.41. — №1. — С. 62—68.

13. Екимова И.В., Ницинская Л.Е., Комарова Т.Е. и др. Роль белка стресса в механизмах развития судорожных состояний // Стресс и висцеральные системы. — Мн: Технопринт, 2005. — С. 56—61.

14. Екимова И.В., Пастухов Ю.Ф. Участие ГАМК-ергических механизмов вентролатеральной преоптической области гипоталамуса в регуляции состояний сна—бодрствования и температурного гомеостаза у голубя Columba Livia // Ж. эвол. биохим. физиол. — 2005. — Т. 41. — №4. — С. 356—363.

15. Иванов К.П. Основы энергетики организма: Теоретические и практические аспекты. — Л.: Наука, 1990. — 1. — 304 с.

16. Калуев А.В. О роли ГАМК в тревоге и депрессии // Экспер. Клин. Фармакол. — 2004. — Т. 67. — №4. — С. 71—76.

17. Ковальзон В.М., Пастухов Ю.Ф., Мухаметов Л.М. Механизмы сна // Физиология человека и животных. — Т. 31. — М.: ВИНИТИ, 1986. — 182 с.

18. Корочкин Л.И., Александрова М.А., Ревищин А.В. и др. Эффект белка теплового шока HSP70 на формирование глиального рубца при нейротрансплантации // ДАН. — 2002. — Т. 383. — С. 414—416.

19. Кочубиевский Ф. Что вероятнее: случайное возникновение жизни на Земле или ее целенаправленное создание? // Наука и религия. — 1991. — №4. — С. 9—11.

20. Крепс Е.М. История Земли и ее биохимическая эволюция // Журн. эвол. биохим. физиол. — 1972. — Т. 8, №3. — С. 222—232.

21. Ламри П., Билтонен Р. Термодинамический и кинетический аспекты конформаций белков в связи с физиологическими функциями // Структура и стабильность биологических макромолекул. — М.: Мир, 1973. — 173 с.

22. Лапшина К.В., Екимова И.В. Взаимоотношение между сном и терморегуляцией при эндотоксемии у голубей // Проблемы термофизиологии в биологии и медицине. Мн: ПЧУП “Бизнесофсет”, 2004. — С.79—84.

23. Лапшина К.В., Екимова И.В., Пастухов Ю.Ф. Влияние экзогенного белка теплового шока 70 кДа на сомато-висцеральные показатели и сон после эмоционального стресса // Проблемы термофизиологии в биологии и медицине. Мн: ПЧУП “Бизнесофсет”, 2005. — С. 84—87.

24. Малютина Я.В., Семина О.В., Семенец Т.Н. и др. Защитная роль термальной обработки перед облучением на КОЕ костного мозга мышей: потенциальное участие белков теплового шока // Рад. Биол. Радиоэкол. — 2001. — Т. 41, №2. — С. 153—156.

25. Маньковская Т.Н., Пастухов Ю.Ф., Семененя И.Н. Влияние стресса и белка теплового шока на параметры терморегуляции у крыс // Проблемы термофизиологии в биологии и медицине. Мн: ПЧУП “Бизнесофсет”, 2004. — С. 87—90.

26. Маньковская Т.Н., Пастухов Ю.Ф. Влияние стресса и белка теплового шока на содержание кортикостерона в плазме крови у крыс // Стресс и висцеральные системы. Мн: “Технопринт”, 2005. — С. 96—99.

27. Маргулис Б.А., Гужова И.В. Белки стресса в эукариотической клетке // Цитология. — 2000. — 42. — С. 323—342.

28. Мокрушин А.А., Павлинова Л.И., Гужова И.В., Маргулис Б.А. Белок теплового шока (Hsp70) протектирует активность глутуматергической синаптической передачи в обонятельной коре мозга крыс in vitro от тяжелой аноксии // ДАН. — 2004. — Т. 394, №3. — С. 419—422.

29. Мокрушин А.А., Павлинова Л.И., Гужова И.В., Маргулис Б.А. Эффекты экзогенного белка теплового шока (Hsp70) на глутаматергическую синаптическую передачу в обонятельной коре мозга крыс in vitro // ДАН — 2004. — Т. 395, №4. — С. 118—120.

30. Мюльберг А.А. Фолдинг белка: Учебное пособие. — СПбУ, 2004. — 156 с.

31. Наточин Ю.В. Проблемы эволюционной физиологии водно-солевого обмена. — Л.: Наука, 1984. — 37 с.

32. Новоселов С. С., Новоселова Т.В., Москалева О.С. и др. Взаимодействие белка Hdj 1 и Bag-1 с Hsp70 в процессе реакции клеток эритролейкемии человека K562 на тепловой стресс // Цитология. — 2004. — 46. — С. 620—627.

33. Новоселов С.С., Суржиков С., Воронин А.П. и др. Способ определения концентрации основного белка теплового шока 70 кДа. Заявка в Федеральный институт промышленной собственности №2003124736/15(026274) от 07.08.2003, получено разрешение о выдаче патента 02.07.2004.

34. Орбели Л.А. Избранные труды. — М.—Л., 1961. — 1. — 458 с.

35. Пастухов Ю.Ф. Парадоксальный сон и температура мозга: взаимоотношения в сезонах эутермии (“нормотермии”) и гипометаболизма у гибернирующих больших сусликов Citellus Major // Ж. эвол. биохим. физиол. — 1999. — Т. 35, №3. — С. 237—243.

36. Пастухов Ю.Ф., Екимова И.В., Гужова И.В. Основной белок стресса обладает пирогенным действием // ДАН. — 2003. — Т. 388, №6. — С. 837—841.

37. Пастухов Ю.Ф., Екимова И.В., Гужова И.В., Худик К.А. Интегративные механизмы реализации пирогенного и сомногенного эффектов белка теплового шока 70 КДА: гипотеза // Проблемы интеграции функций в физиологии и медицине, Мн: ПЧУП "Бизнесофсет", 2004. — С. 291—298.

38. Пастухов Ю.Ф., Екимова И.В., Ноздрачев А.Д., и др. Состояния сна вносят значительный вклад как в "охлаждение", так и "нагревание" мозга в темной фазе суток у голубей // ДАН. — 2001. — Т. 376, №6. — С. 836—840.

39. Пастухов Ю.Ф., Екимова И.В., Худик К.А, Гужова И.В. Белок теплового шока 70 кДа, свободный от липополисахарида, обладает гипотермическим и сомногенным действием // ДАН. — 2005. — 402. — С. 275—278.

40. Пастухов Ю.Ф., Максимов А.Л., Хаскин В.В. Адаптация к холоду и условиям субарктики: проблемы термофизиологии. Т. 1. — Магадан: МЦИК "Арктика", 2003. — 373 с.

41. Прутков К. Сочинения. — М.: Госиздат, 1955. — 419 с.

42. Сазонов В.С., Пастухов Ю.Ф. Внутрисуточная организация цикла бодрствование—сон и энергетический метаболизм у крыс при действии низкой температуры среды // Физиол. ж. СССР. — 1985. — Т. 71. — С. 342—346.

43. Семененя И.Н. Феномен жизни в аспекте полевой организации природы. — Гродно: МП "Свет", 1997. — 47 с.

44. Слоним А.Д. Экологическая физиология животных. — М: Высшая школа, 1971. — 447 с.

45. Флеров М.А., Ордян Н.Э., Маргулис Б.А., и др. Использование БТШ70 для нормализации последствий неизбегаемого стресса у крыс // Бюл. экс. биол. мед. — 2003. — Т. 136. — С. 138—141.

46. Шмидт-Ниельсен К. Физиология животных. Приспособление и среда. — М.: Мир, 1982. — 414 с.

47. Arispe N., De Maio A. ATP and ADP modulate a cation channel formed by Hsc70 in acidic phospholipid membranes // J. Biol. Chem. — 2000. — 275. — P. 30839—30843.

48. Arispe N., Doh M., De Maio A. Lipid interaction differentiates the constitutive and stress-induced heat shock proteins Hsc70 and Hsp70 // Cell Stress Chaperones. — 2002. — 7. — P. 330—338.

49. Asea A. Chaperokine-induced signal transduction pathways // Exerc. Immunol. Rev. — 2003. — 9. — P. 25—33.

50. Asea A., Kraeft S.K., Kurt-Jones E.A. et al. HSP70 stimulates cytokine production through a CD14-dependent pathway, demonstrating its dual role as a chaperone and cytokine // Nat. Med. — 2000. — 6. — P. 435—442.

51. Asea A., Rehli M., Kabingu E. et al. Novel signal transduction pathway utilized by extracellular hsp70: role of toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 // J. Biol. Chem. — 2002. — 277. — P. 15028—15034.

52. Avula C.P., Muthukumar A.R., Zaman K. et al. Inhibitory effects of voluntary wheel exercise on apoptosis in splenic lymphocyte subsets of C57BL/6 mice // J. Appl. Physiol. — 2001. — 91. — P. 2546—2552.

53. Baler R., Zou J., Voellmy R. Evidence for a role of Hsp70 in the regulation of the heat shock response in mammalian cells // Cell Stress Chaperones. — 1996. — Vol. 1, №1. — P. 33—39.

54. Barbe M.F., Tytell M., Gower D.J., Welch W.J. Hyperthermia protects against light damage in the rat retina // Science. — 1988. — 241. — P. 1817—1820.

55. Bassan M. et al. The identification of secreted heat shock 60 -like protein from rat glial cells and a human neuroblastoma cell line // Neurosci Lett. — 1998. — 250. — P. 37—40.

56. Basu S., Binder R.J., Suto R. et al. Necrotic but not apoptotic cell death releases heat shock proteins, which deliver a partial maturation signal to dendritic cells and activate the NF-kappa B pathway // Int. Immunol. — 2000. — 12. — P. 1539—1546.

57. Basu S., Srivastava P.K. Heat shock proteins: the fountainhead of innate and adaptive immune responses // Cell Stress Chaperones. — 2000. — Vol. 5, №5. — P. 443—51.

58. Bausinger H., Lipsker D., Ziylan U. et al. Endotoxin-free heat shock protein 70 fail to induce APC activation // Eur. J. Immunol. — 2002. — 32. — P. 3708—3713.

59. Bechtold D.A., Brown I.R. Induction of Hsp27 and Hsp32 stress proteins and vimentin in glia cells hippocampus following hyperthermia // Nerochem. Res. — 2003. — 8. — P. 1163—1173.

60. Bechtold D.A., Rush S.J., Brown I.R. Localization of the heat-shock protein Hsp70 to the synapse following hyperthermic stress in the brain // J. Neurochem. — 2000. — 74. — P. 641—646.

61. Beere H.M., Green D.R. Stress management — heat shock protein-70 and the regulation of apoptosis // Trends.Cell. Biol. — 2001. — 11. — P. 6—10.

62. Beere H.M. Wolf B.B., Mosser D.D. et al. Heat-shock protein 70 inhibits apoptosis by preventing recruitment of procaspase-9 to the Apaf-1 apoptosome // Nat. Cell. Biol. — 2000. — 2. — P. 469—475.

63. Bierwolf C., Struve K., Marshall L. et al. Slow wave sleep drives inhibition of pituitary-adrenal secretion in humans // J. Neuroendocrinol. — 1997. — 9. — P. 479—484.

64. Blake M.J., Buckley D.J., Buckley A. R. Dopaminergic regulation of heat shock protein-70 expression in adrenal gland and aorta // Endocrinol. — 1993. — 132. — P. 1063—1070.

65. Blanchard R.J., Yudko E.B., Rodgers R.J., Blanchard D.C. Defense system psychopharmacology: an ethological approach to the pharmacology of fear and anxiety // Behav. Brain Res. — 1993. — 58. — P. 155—165.

66. Bonini N.M. Chaperoning brain degeneration // Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99. — 2002. — Suppl. 4. — P. 16407—16411.

67. Breloer M., Dorner B. et al. Heat shock proteins as danger signals: eukaryotic Hsp60 enhances and accelerates antigen-specific IFN-gamma production in T cells // Eur. J. Immunol. — 2001. — 31. — P. 2051—2059.

68. Broquet A.H., Thomas G., Masliah J. et al. Expression of the molecular chaperone Hsp70 in detergent-resistant microdomains correlates with its membrane delivery and release // J. Biol. Chem. — 2003. — 278. — P. 21601—21606.

69. Brown I.R., Sharp F.R. The cellular stress gene response in brain // D. S. Latchman (Eds), in Stress Proteins, Handbook of Experimental Pharmacology, Heidelberg: Springer, 1999. — P. 243—263.

70. Bruemmer-Smith S., Stuber F., Schroeder S. Protective functions of intracellular heat-shock protein (HSP) 70-expression in patients with severe sepsis // Intensive Care Med. — 2001. — 27. — P. 1835—1841.

71. Bull J.M., Lees D.E., Schuette W.H. et al. Immunological and physiological responses to whole-body hyperthermia // Natl. Cancer Inst. Monogr. — 1982. — 61. — P. 177—181.

72. Cahill C.M., Waterman W.R., Xie Y. et al. Transcriptional repression of the prointerleukin-1beta gene by heat shock factor-1 // J. Biol. Chem. — 1996. — 271. — P. 24874—24879.

73. Campisi J., Leem T.H., Fleshner M. Acute stress decreases inflammation at the site of infection: a role for nitric oxide // Physiol. Behav. — 2002. — 77. — P. 291—299.

74. Campisi J., Leem T.H., Fleshner M. Stress-induced extracellular HSP72 is a functionally significant danger signal to the immune system // Cell Stress Chaperones. — 2003. — 8. — P. 272—286.

75. Campisi J., Leem T.H., Greenwood B.N. et al. Habitual physical activity facilitates stress-induced intracellular HSP72 induction in brain, peripheral and immune tissues in rats // Am. J. Physiol. — 2003. — 94. — P. 43—52.

76. Cirelli C., Gutierrez C.M., Tononi G. Extensive and divergent effects of sleep and wakefulness on brain gene expression // Neuron. — 2004. — 41. — P. 35—43.

77. Child D.F., Williams C.P., Jones R.P. et al. Heat shock protein studies in type 1 and type 2 diabetes and human islet cell culture // Diabet Med. — 1995. — 12. — P. 595—599.

78. Craig E.A., Gross C.A. Is HSP70 the cellular thermometer? // Trends Biochem. Sci. — 1991. — 16. — P. 135—140.

79. Cvoro A., Matic G. Hyperthermic stress stimulates the association of both constitutive and inducible isoforms of 70 kDa heat shock protein with rat liver glucocorticoid receptor // Int. J. Biochem. Cell Biol. — 2002. — 34. — P. 279—285.

80. David J.C., Tanguay R.M., Grongnet J.F. Perinatal expression of heat shock proteins HSC 70 and HSP 70 in neural and neural tissues of the piglet // Brain Res. Dev. Brain Res. — 2001. — 128. — P. 91—99.

81. Dawson-Scully K., Robertson R.M. Heat shock protects synaptic transmission in flight motor circuitry of locusts // Neuroreport. — 1998. — 9. — P. 2589—2593.

82. Deak T., Meriwether J.L., Fleshner M. et al. Evidence that brief stress may induce the acute phase response in rats // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 1997. — 273. — P. R1998—R2004.

83. Diamond D.M., Park C.R. Predator exposure produces retrograde amnesia and blocks synaptic plasticity: progress toward understanding how the hippocampus is affected by stress // Ann. NY Acad. Sci. — 2000. — P. 453—455.

84. Dishman R.K., Dunn A.L., Youngstedt S.D. et al. Increased open field locomotion and decreased striatal GABAA binding after activity wheel running // Physiol. Behav. — 1996. — 60. — P. 699—705.

85. Dokladny K., Kozak A., Wachulec M. et al. Effect of heat stress on LPS-induced febrile response in D-galactosamine-sensitized rats // AJP: Heart and Circulatory Physiol. — 2001. — 280. — P. R338—R344.

86. Dybdahl B., Wahba A., Lien E. et al. Inflammatory response after open heart surgery: release of heat-shock protein 70 and signaling through toll-like receptor-4 // Circulation. — 2002. — 105. — P. 685—690.

87. Ekimova I.V. Role of central GABA(A)-ergic mechanisms in realization of somnogenic and thermoregulatory effects of exogenous Hsp70 // Sleep is a window into wakefulness world. — 2005. — P. 27—28.

88. Ekimova I.V., Pastukhov Iu. F. Brain, body, and muscle temperatures, peripheral vasomotion, and contractile muscle activity in pigeons during fasting and LPS-induced fever // Recent advantages in thermal biology. Mn: PKOOO "Polibig", 1999. — P. 132—137.

89. Ellis R.J. The molecular chaperone concept // Semin. Cell Biol. — 1990. — 1. — P. 1—9.

90. Ensor J.E., Wiener S.M., McCrea K.A. et al. Differential effect of hyperthermia on macrophage interleukin-6 and tumor necrosis factor-α expression // Am. J. Physiol. Cell Physiol. — 1994. — 266. — P. C967—C974.

91. Evdonin A.L., Guzhova I.V., Margulis B.A., Medvedeva N.D. Phospholipase c inhibititor U73122 stimulates release of hsp70 stress protein from A431 human carcinoma cells // Cancer Cell International. — 2004. — T.4, №2. — P.2

92. Fabian T.K., Gaspar J., Fejerdy L. et al. Hsp70 is present in human saliva // Med. Sci. Monit. — 2003. — 9. — P. BR62—65.

93. Febbraio M.A., Ott P. Exercise induces hepatosplanchnic release of heat shock protein 72 in humans // J. Physiol. — 2002. — 544. — P. 957—962.

94. Febbraio M.A., Steensberg A., Walsh R. et al. Reduced glycogen availability is associated with an elevation in HSP72 in contracting human skeletal muscle // J. Physiol. — 2002. — 538. — P. 911—917.

95. Feder M.E., Hofmann G.E. Heat-shock proteins, molecular chaperones, and the stress response: evolutionary and ecological physiology // Annu. Rev. Physiol. — 1999. — 61. — P. 243—282.

96. Fehrenbach I., Niess A.M. Role of heat shock proteins in the exercise response // Exerc. Immunol. Rev. — 1999. — 5. — P. 57—77.

97. Fehrenbach I., Niess A.M., Schlotz E. et al. Transcriptional and translational regulation of heat shock proteins in leukocytes of endurance runners // J. Appl. Physiol. — 2000. — 89. — P. 704—710.

98. Fink S.L., Chang L.K., Ho D.Y., Sapolsky R.M. Defective herpes simplex virus vectors expressing the rat brain stress-inducible heat shock protein 72 protect cultured neurons rom severe heat shock // J. Neurochem. — 1997. — 68. — P. 961—969.

99. Flanagan S.W., Ryan A.J., Gisolfi C.V., Moseley P.L. Tissue-specific HSP70 response in animals undergoing heat stress // Am. J. Physiol. — 1995. — 268. — P. R28—R32.

100. Fleshner M. Exercise and neuroendocrine regulation of antibody production: protective effect of physical activity on stress-induced suppression of the specific antibody response // Int. J. Sports. Med. — 2000. — 21. — Suppl 1. — P. S14—S19.

101. Fleshner M., Campisi J., Amiric L. et al. Cat exposure induces both intra- and extracellular Hsp72: the role of adrenal hormones // Psychoneuroendocrin. — 2004. — 29. — P. 1142—1152.

102. Foster J.A., Brown I.R. Differential induction of heat shock mRNA in oligodendrocytes, microglia, and astrocytes following hyperthermia // Brain Res. Mol. Brain Res. — 1997. — 45. — P. 207—218.

103. Frossard J.L. Heat shock protein 70 (HSP70) prolongs survival in rats exposed to hyperthrmia // Eur. J. Clin. Invest. — 1999. — 29. — P. 561—562.

104. Frydman J. Folding of newly translated proteins in vivo: the role of molecular chaperones // Ann. Rev. Biochem. — 2001. — 70. — P. 603—64

105. Frydman J., Nimmesgern E., Ohtsuka K., Hartl F.U. Folding of nascent polypeptide chains in a high molecular mass assembly with molecular chaperones // Nature. — 1994. — 370. — P. 111—117.

106. Fujita, J. Cold shock response in mammalian cells // J. Mol. Microbiol. Biotechnol. — 1999. — 1. — P. 243—255.

107. Gabai V.L., Meriin A.B., Mosser D.D. et al. Hsp70 prevents activation of stress kinases. A novel pathway of cellular thermotolerance // J. Biol. Chem. — 1997. — 272. — P. 18033—18037.

108. Gao B., Tsan M.F. Endotoxin contamination in recombinant human Hsp70 preparation is responsible for the induction of TNF-α release by murine macrophages // J. Biol. Chem. — 2003. — 278. — P. 174—179.

109. Giffard R.G., Xu L., Zhao H. et al. Chaperones, protein aggregation, and brain protection from hypoxic/ischemic injury // J. Exper. Biol. — 2004. — 207. — P. 3213—3220.

110. Giffard R.G., Yenari M.A. Many mechanisms for hsp70 protection from cerebral ischemia // J. Neurosurg. Anesthesiol. — 2004. — 16. — P. 53—61.

111. Gonzalez B., Hernando R., Manso R. Stress proteins of 70 kDa in chronically exercised skeletal muscle // Pflug. Arch. — 2000. — 440. — P. 42—49.

112. Gonzalez B., Manso R. Induction, modification and accumulation of HSP70s in the rat liver after acute exercise: early and late responses // J. Physiol. — 2004. — 556. — P. 369—385.

113. Gosslau A., Ruoff P., Mohsenzadeh S. et al. Heat shock and oxidative stress-induced exposure of hydrophobic protein domains as common signal in the induction of hsp68 // J. Biol Chem. — 2001. — 276. — P. 1814—1821.

114. Guzhova I.V., Arnoldt A.C.V., Darieva Z.A. et al. Effects of exogenous stress protein 70 on the functional properties of human promonocytes through binding to cell surface and internalization // Cell Stress Chaperones. — 1998. — 3. — P. 67—77.

115. Guzhova I.V. Kislyakova K., Moskaliova O. et al. In vitro studies show that Hsp70 can be released by glia and that exogenous Hsp70 can enhance neuronal stress tolerance // Brain Res. — 2001. — 914. — P. 66—73.

116. Habich C., Kempe K., van der Zee R. et al. Heat shock protein 60: specific binding of lipopolysaccharide // J. Immunol. — 2005 — 174. — P.1298—1305.

117. Hartl F.U. Molecular chaperones in cellular protein folding // Nat. — 1996. — 381. — P. 571—579.

118. Hernando R., Manso R. Muscle fibre stress in response to exercise: synthesis, accumulation and isoform transitions of 70-kDa heat-shock proteins // Eur. J. Biochem. — 1997. — 243. — P. 460—467.

119. Hightower L.E., Guidon P.T. Selective release from cultured mammalian cells of heat-shock (stress) proteins that resemble glia-axon transfer proteins // J. Cell Physiol. — 1989. — 138. — P. 257—266.

120. Hotchkiss R., Nunnally I., Lindquist S. et al. Hyperthermia protects mice against the lethal effects of endotoxin // Am. J. Physiol. — 1993. — 265. — P. R1447—R1457.

121. Houenou L.J., Li L., Lei M. et al. Exogenous heat shock cognate protein Hsc 70 prevents axotomy-induced death of spinal sensory neurons // Cell Stress Chaperones. — 1996. — 1. — P. 161—166.

122. Hunt C., Morimoto R.I. Conserved features of eukaryotic HSP70 genes revealed by comparison with the nucleotide sequence of human HSP70 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1985. — 82. — P. 6455—6459.

123. Hutter J.J., Mestril R., Tam E.K.E. et al. Overexpression of heat shock protein 72 in transgenic mice decreases infarct size in vivo // Circulation. — 1996. — 94. — P. 1408—1411.

124. Ikeda T., Xia X.Y., Xia Y.X., Ikenoue T. Hyperthermic preconditioning prevents blood-brain barrier disruption producted by hypoxia-ischemia in newborn rat // Dev. Brain Res. — 1999. — 117. — P. 53—58.

125. Jaattela M. Heat shock proteins as cellular lifeguards // Ann. Med. — 1999. — 31. — P. 261—271.

126. Jaattela M., Wissing D. Heat-shock proteins protect cells from monocyte cytotoxicity: possible mechanism of self-protection // J. Exp. Med. — 1993. — 177. — P. 231—236.

127. Jaattela M, Wissing D., Bauer P.A., Li G.C. Major heat shock proteins hsp70 protect tumor cells from tumor necrosis factor cytotoxicity // EMBO J. — 1992. — 11. — P. 3507—3512.

128. Jana N. R., Tanaka M., Wang G., Nukina N. Polyglutamine length-dependent interaction of Hsp40 and Hsp70 family chaperones with truncated N-terminal huntingtin: their role in suppression of aggregation and cellular toxicity // Hum. Mol. Genet. — 2002. — 9. — P. 2009—2018.

129. Kakimura J., Kitamura Y., Takata K. et al. Microglial activation and amyloid-β clearance induced by exogenous heat-shock proteins // FASEB J. — 2002. — 16. — P. 601—603.

130. Kampinga H.H. Thermotolerance in mammalian cell. Protein denaturation and aggregation, and stress proteins // J. Cell Sci. — 1993. — 104. — P. 11—17.

131. Kaneko M., Abe K., Kogure K. et al. Correlation between electroconvulsive seizure and HSC70 mRNA induction in mice brain // Neurosci. Lett. — 1993. — 157. — P. 195—198.

132. Karunanithi S., Barclay J.W. et al. Neuroprotection at Drosophila synapses conferred by prior heat shock // J. Neurosci. — 1999. — 19. — P. 4360—4369.

133. Katschinski D.M. On heat and cells and proteins // News Physiol. Sci. — 2004. — 19. — P. 11—15.

134. Katschinski D.M., Wiedemann G.J., Longo W. et al. Whole body hyperthermia cytokine induction: a review, and unifying hypothesis for myeloprotection in the setting of cytotoxic therapy // Cytok. Growth Fact. Rev. — 1999. — 10. — P. 93—97.

135. Kelley W. L. The J-domain family and the recruitment of chaperone power // Trends Biochem. Sci. — 1998. — 23. — P. 222—227.

136. Kelly S., Zhang Z.J., Zhao H. et al. Gene transfer of Hsp72 protects cornu ammonis 1 region of the hippocampus neurons from global ischemia: influence of Bcl-2 // Ann. Neurol. — 2002. — 52. — P. 160—167.

137. Kelty J.D., Noseworthy P.A., Feder M.E. et al. Thermal preconditioning and heat-shock protein 72 preserve synaptic transmission during thermal stress // J. Neurosci. — 2002. — 22. — P. RC193.

138. Kiang J.G., Tsokos G.C. Heat shock protein 70 kDa: molecular biology, biochemistry, and physiology // Pharmacol. Ther. — 1998. — 80. — P. 183—201.

139. King Y.T., Lin C.S., Lin J.H., Lee W.C. Whole-body hyperthermia-induced thermotolerance is associated with the induction of Heat Shock Protein 70 in mice // J. Exp. Biol. — 2002. — 205. — P. 273—278.

140. Kluger M.J., Rudolph K., Soszynski D. et al. Effect of heat stress on LPS-induced fever and tumor necrosis factor // Am. J. Physiol. — 1997. — 273. — P. R858—863.

141. Knowlton A.A., Eberli F.R., Brecher P. et al. A single myocardial stretch or decreased systolic fiber shortening stimulates the expression of heat shock protein 70 in the isolated, erythrocyte-perfused rabbit heart // J. Clin. Invest. — 1991. — 88. — P. 2018—2025.

142. Krueger J.M., Kubillus S., Shoham S., Davenne D. Enhancement of slow-wave sleep by endotoxin and lipid A // Am. J. Physiol. (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 45). — 1986. — 251. — P. R591—R597.

143. Kuhl N.M., Rensing L. Heat shock effects on cell cycle progression // Cell Mol. Life Sci. — 2000. — 57. — P. 450—463.

144. Kwong J.M., Lam T.T., Caprioli J. Hyperthermic pre-conditioning protects retinal neurons from N-methyl-D-aspartate (NMDA)-induced apoptosis in rat // Brain Res. — 2003. — Vol. 970, №1—2. — P. 119—130.

145. Lasunskaia E.B., Fridlianskaia I.I., Guzhova I.V. et al. Accumulation of major stress protein 70kDa protects myeloid and lymphoid cells from death by apoptosis // Apoptosis. — 1997. — 2. — P. 156—163.

146. Lee A.S. The glucose-regulated proteins: stress induction and clinical application // Trends Biochem. Sci. — 2001. — 26. — P. 504—510.

147. Li F., Hayes J.K., Wong K.C. Gene therapy: a novel method for the treatment of myocardial ischemia and reperfusion injury — mini-review // Acta Anaesthesiol. Sin. — 2000. — 38. — P. 207—215.

148. Liao D.F. et al. Purification and identification of secreted oxidative stress-induced factors from vascular smooth muscle cells // J. Biol. Chem. — 2000. — 275. — P. 189—196.

149. Lindquist S. The heat-shock response // Ann. Rev. Biochem. — 1986. — 55. — P.1151—1191.

150. Lindquist S., Craig E.A. The heat-shock proteins // Annu Rev. Gene. — 1988. — 22. — P. 631—677.

151. Liu Y., Mayr S., Opitz-Gress A. et al. Human skeletal muscle HSP70 response to training in highly trained rowers // J. Appl. Physiol. — 1999. — 86. — P. 101—104.

152. Locke M. The cellular stress response to exercise: role stress proteins // Exerc. Sport Sci. Rev. — 1997. — 25. — P. 105—136.

153. Lowenstein D.H., Chan P.H., Miles M.F. The stress protein response in cultured neurons: characterization and evidence for a protective role in excitotoxicity // Neuron. — 1991. — 7. — P. 1053—1060.

154. Lu A., Ran R., Parmentier-Batteur S. et al. Geldanamycin induces heat shock proteins in brain and protects against focal cerebral ischemia // J. Neurochem. — 2002. — 81. — P. 355—364.

155. Lu J., Greco M.A., Shiromani P., Saper C.B. Effect of lesions of the ventrolateral preoptic nucleus on NREM and REM sleep // J. Neurosci. — 2000. — Vol. 20, №10. — P. 3830—3842.

156. Lyashko V., Ulmasov K., Evgen'ev M. The heat shock response in ethnically and ecologically different human populations // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1994. — 91. — P. 12492—12495.

157. Mailhos C., Howard M.K., Latchman D.S. Heat shock protects neuronal cells from programmed cell death by apoptosis // Neuroscience. — 1993. — 55. — P. 621—627.

158. Maloyan A., Horowitz M. Beta-adrenergic signaling and thyroid hormones affect HSP72 expression during heat acclimation // J. Appl. Physiol. — 2002. — 93. — P. 107—115.

159. Manzerra P., Rush S.J., Brown I.R. Tissue-specific differences in heat shock protein hsc70 and hsp70 in the control and hyperthermic rabbit // J. Cell Physiol. — 1997. — 170. — P. 130—137.

160. Maquet P. Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography // J. Sleep Res. — 2000. — 9. — P. 207—231.

161. Margulis B.A, Sandler S., Eizirik D., Welsh N., Welsh M. Liposomal delivery of purified heat shock protein hsp70 into rat pancreatic cells as protection against interleukin-1β-impaired B-cell disfunction // Diabetes. — 1991. — 40. — P. 1418—1422.

162. Margulis B.A., Welsh M. Isolation of hsp70-binding proteins from bovine muscle // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1991. — 178. — P. 1—7.

163. Marini, A.M., Kozuka M., Lipsky R.H., Nowak T.S. 70-kilodalton heat shock protein induction in cerebellar astrocytes and cerebellar granule cells in vitro: Comparison with immunocytochemical localization after hyperthermia in vivo // J. Neurochem. — 1990. — 54. — P. 1509—1516.

164. Massa S.M., Swanson R.A. Sharp F.R. The stress gene response in brain // Cerebrovasc. Brain Metab. Rev. — 1996. — 8. — P. 95—158.

165. Mayer R.J., Brown I.R. Heat Shock Proteins in the Nervous. — London: Academic Press, 1994. — 297 p.

166. McMillan D.R., Xiao X., Shao L. et al. Targeted disruption of heat shock transcription factor 1 abolishes thermotolerance and protection against heat-inducible apoptosis // J. Biol. Chem. — 1998. — 273. — P. 7523—7528.

167. Menon R., Gerber S., Fortunato S.J., Witkin S.S. Lipopolysaccharide stimulation of 70 kilo Dalton heat shock protein messenger ribonucleic acid production in cultured human fetal membranes // J. Perinat. Med. — 2001. — Vol. 29, №2. — P. 133—136.

168. Mesches M.H., Fleshner M., Heman K.L. et al. Exposing rats to a predator blocks primed burst potentiation in the hippocampus in vitro // J. Neurosci. — 1999. — 19. — P. RC18.

169. Miller B.F., Fattor J.A., Jacobs K.A. et al. Lactate and glucose interactions during rest and exercise in men: effect of exogenous lactate infusion // J. Physiol. — 2002. — 544. — P. 963—975.

170. Miller M.J. Preconditioning for cardioprotection against ischemia reperfusion injury: the roles of nitric oxide, reactive oxygen species, heat shock proteins, reactive hyperthermia and antioxidants — a mini review // Can. J. Cardiol. — 2001. — Vol. 17, №10. — P. 1075—1082.

171. Mitchell C.R., Harris M.B., Cordaro A.R. et al. Effect of body temperature during exercise on skeletal muscle cytochrome c oxidase content // J. Appl. Physiol. — 2002. — 93. — P. 526—530.

172. Moraska A., Fleshner M. Voluntary physical activity prevents stress-induced behavioral depression and anti-KLH antibody suppression // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 2001. — 281. — P. R484—R489.

173. Morimoto R.I. Regulation of the heat shock transcriptional response: cross talk between a family of heat shock factors, molecular chaperones, and negative regulators // Genes Dev. — 1998. — 12. — P. 3788—3796.

174. Morimoto R.I., Tissieres A., Georgopoulos C. The biology of heat shock proteins and molecular chaperones // Cold Spring Harbor, New York: Cold Spring Harbor Lab.Press, 1994. — 610 p.

175. Muller E. Interaction between tumor necrosis factor-α and HSP-70 in human leukemia cells // Leuk. Res. — 1993. — 17. — P. 523—526.

176. Naidoo N., Giang W., Galante R.J., Pack A.I. Sleep deprivation induces the unfolded protein response in mouse cerebral cortex // J. Neurochem. — 2005. — 92. — P. 1150—1157.

177. Nedivi E., Hevroni D., Naot D., Israeli D., Citri Y. Numerous candidate plasticity-related genes revealed by differential cDNA cloning // Nature. — 1993. — 363. — P. 718—722.

178. Negulyaev Y.A., Vedernikova E.A., Kinev A.V., Voronin A.P. Exogenous heat shock protein hsp70 activates potassium channels in U937 cells // Biochim. Biophys. Acta. — 1996. — 1282. — P. 156—162.

179. Nollen E.A., Morimoto R.I. Chaperoning signaling pathways: molecular chaperones as stress-sensing heat shock proteins // J. Cell Sci. — 2002. — 115. — P. 2809—2816.

180. Obal F., Krueger J.M. Biochemical regulation of non-rapid-eye-movement sleep // Frontiers in Bioscience. — 2003. — P. d520—550.

181. Ohtsuka K., Hata M. Molecular chaperone function of mammalian Hsp70 and Hsp40 // J. Hyperthermia — 2000. — 16. — P. 231—245.

182. Ohtsuka K., Suzuki T. Roles of molecular chaperones in the nervous system // Brain Res. Bull. — 2000. — 53. — P. 141—146

183. Otterbein L.E., Choi A.M. Heme oxygenase: colors of defense against cellular stress // Am. J Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol. — 2000. — 279. — P. L1029—L1037.

184. Parsell D.A., Lindquist S. The function of heat-shock proteins in stress tolerance: degradation and reactivation of damaged proteins // Annu Rev. Genet. — 1993. — 27. — P. 437—496.

185. Parsell, D.A., Lindquist, S. Heat shock proteins and stress tolerance. In the Biology of Heat Shock Proteins and Molecular Chape-

rones // Eds Morimoto R.I., Tissieres A. and Georgopoulos C. — Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1994. — P. 457—494.

186. Pelham H.R.B. Speculations on the function of major heat shock and glucose-regulated proteins // Cell. — 1986. — 46. — P. 959—961.

187. Pirkkala L., Nykanen P., Sistonen L. Roles of the heat shock transcription factors in regulation of the heat shock response and beyond // FASEB J. — 2001. — 15. — P. 1118—1131.

188. Pockley A.G. Heat shock proteins in health and disease: therapeutic targets or therapeutic agents? // Exp. Rev. Mol. Med. — 2001. — P. 1—21.

189. Prohaszka Z., Duba J., Lakos G. et al. Antibodies against human heat-shock protein (hsp) 60 and mycobacterial hsp65 differ in their antigen specificity and complement-activating ability // Int. Immunol. — 1999. — 11. — P. 1363—1370.

190. Prohaszka Z., Singh M., Nagy K. et al. Heat shock protein 70 kDa is a potent activator of the human complement system // Cell Stress Chaperones. — 2002. — 7. — P. 17—22.

191. Rashotte M.E., Pastukhov Iu.F., Poliakov E.L., Henderson R.P. Vigilance states and body temperature during circadian cycle in fed and fasted pigeons. // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 1998. — Vol. 275, №5. — P. R1690—1702.

192. Rechtschaffen A. Current perspectives on the function of sleep // Perspectives in Biol. and Med. — 1998. — 43. — P. 359—390.

193. Reed R.C., Berwin B., Baker J.P., Nicchitta C.V. GRP94/gp96 elicits ERK activation in murine macrophages: a role for endotoxin contamination in NF-κ-B activation and nitric oxide production // J. Biol. Chem. — 2003. — 278. — P. 31853—31860.

194. Ritossa F. A new puffing pattern induced by heat shock and DNP in Drosophila // Experientia. — 1962. — 18. — P. 571—573.

195. Rokutan K. Role of the heat shock protein in gastric mucosal protection // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2000. — 15 (Suppl). — P. D12—D19.

196. Rokutan K. Molecular chaperone inducers in medicine and diseases // Nippon Yakurigaku Zasshi. — 2003. — Vol. 121, №1 — P. 15—20.

197. Sarge K.D., Murphy S.P., Morimoto R.I. Activation of heat shock gene transcription by heat shock factor 1 involves oligomerization, acquisition of DNA-binding activity, and nuclear localization and can occur in the absence of stress // Mol. Cell Biol. — 1993. — 13. — P. 1392—1407.

198. Schett G. et al. Myocardial injury leads to a release of heat shock protein (hsp) 60 and a suppression of the anti-hsp65 immune response // Cardiovasc. Res. — 1999. — 42. — P. 685—695.

199. Schlesinger M.J., Ashburner M., Tissierres A (eds). Heat shock from bacteria to man // Cold Spring Harbor Laboratory. — 1982.

200. Seagar M., Leveque C., Charvin N. et al. Interactions between proteins implicated in exocytosis and voltagegated calcium channels // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. — 1999. — 354. — P. 289—297.

201. Shaw P. J., Tononi G., Greenspan R. J., Robinson D.F. Stress response genes protect against lethal effects of sleep deprivation in Drosophila // Nat. — 2002. — 417. — P. 287—291.

202. Sherin J.E., Shiromani P.J., McCarley R.W., Saper C.B. Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep // Science. — 1996. — 271. — P. 216—219.

203. Shi Y., Mosser D.D., Morimoto R.I. Molecular chaperones as HSF1-specific transcriptional repressor // Genes Devel. — 1998. — 12. — P. 654—666.

204. Skidmore R., Gutierrez J.A., Guerriero V., Kregel K.C. HSP70 induction during exercise and heat stress in rats: role of internal temperature // Am. J. Physiol. — 1995. — 268. — Pt. 2. — P. R92—R97.

205. Smolka M.B., Zoppi C.C., Alves A.A. et al. HSP72 as a complementary protection against oxidative stress induced by exercise in the soleus muscle of rats // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 2000. — 279. — P. R1539—R1545

206. Sollner T., Whiteheart S.W., Brunner M. et al. SNAP receptors implicated in vesicle targeting and fusion // Nature. — 1993. — 362. — P. 318—324.

207. Sonna L.A., Fujita J., Gaffin S.L. et al. Molecular biology of thermoregulation. Invited Review: Effects of heat and cold stress on mammalian gene expression // J. Appl. Physiol. — 2002. — 92. — P. 1725—1742.

208. Stahl B., Tobaben S., Sudhof T.C. Two distinct domains in hsc70 are essential for the interaction with the synaptic vesicle cysteine string protein // Eur. J. Cell Biol. — 1999. — 78. — P. 375—381.

209. Sudhakar H.H., Venkatesh D. Predator induced stress and its analgesic potential on estrous and anestrus albino rats // Indian J. Physiol. Pharmacol. — 2001. — 45. — P. 227—232.

210. Takahashi S., Kapas L., Fang J., Krueger J.M. Somnogenic relationships between tumor necrosis factor and interleukin-1 // Am. J. Physiol. — 1999. — 276. — P. R1132—R1140.

211. Tavaria M., Gabriele T., Kola I., Anderson R.L. A hitchhiker's guide to the human Hsp70 family // Cell Stress Chaperones. — 1996. — 1. — P. 23—28.

212. Terao A., Steininger T.L., Hyder K. et al. Differential increase in the expression of heat shock protein family members during sleep deprivation and during sleep // Neurosci. — 2003. — 116. — P. 187—200.

213. Thompson H.S., Scordilis S.P., Clarkson P.M., Lohrer W.A. A single bout of eccentric exercise increases HSP27 and HSC/HSP70 in human skeletal muscle // Acta Physiol. Scand. — 2001. — 171. — P. 187—193.

214. Tissieres A., Mitchell H.K., Tracy U.M. Protein synthesis in salivary glands of Drosophila melanogaster // J. Mol. Biol. — 1974. — 84. — P. 389—398.

215. Triantafilou K., Triantafilou M., Dedrick R.L. A CD14-independent LPS receptor cluster // Nat. Immunol. — 2001. — 2. — P. 338—345.

216. Triantafilou K., Triantafilou M., Ladha S., Mackie A., Dedrick R.L., Fernandez N., Cherry R. Fluorescence recovery after photobleaching reveals that LPS rapidly transfers from CD14 to hsp70 and hsp90 on the cell membrane // J. Cell Sci. — 2001. — 114. — P. 3072.

217. Tsan M.-F., Gao B. Cytokine function of heat shock proteins // Am. J. Physiol. Cell Physiol. — 2004. — 286. — P. C.739—C744.

218. Tytell M., Barbe M.F., Brown I R. Stress (heat shock) protein accumulation in the central nervous system: its relationship to cell stress and damage // Seil F.J. (Eds), Advances in Neurology, New York: Raven Press, 1993. — 59. — P. 292—303.

219. Tytell M., Greenberg S.G., Lasek R.J. Heat shock-like protein is transferred from glia to axon // Brain Res. — 1986. — 363. — P. 161—164.

220. Udelsman R., Blake M.J., Stagg C.A., Holbrook N.J. Endocrine control of stress-induced heat shock protein 70 expression in vivo // Surg. — 1994. — 115. — P. 611—616.

221. Ulmasov K. A., Shammakov S., Karaev K., Evgen'ev M.B. Heat shock proteins and thermotolerance in lizard // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1992. — 98. — P. 1666—1670.

222. Ungewickell E., Ungewickell H., Holstein S.E. et al. Role of auxilin in uncoating clathrin-coated vesicles // Nat. — 1995. — 378. — P. 632—635.

223. Vabulas R.M., Ahmad-Nejad P., Ghose S. et al. Hsp70 as endogenous stimulus of the Toll/interleukin-1 receptor signal pathway // J. Biol. Chem. — 2002. — 277. — P. 15107—15112.

224. Valen G., Kawakami T., Tahepold P. et al. Glucocorticoid pretreatment protects cardiac function and induces cardiac heat shock protein 72 // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2000. — 279. — P. H836—H843.

225. Villar J., Ribeiro S.P., Mullen J.B. et al. Induction of the heat shock response reduces mortality rate and organ damage in a sepsis-induced acute lung injury model // Crit. Care. Med. — 1994. — 22. — P. 914—921.

226. Wallin R.P., Lundqvist A., More S.H. et al. Heat-shock proteins as activators of the innate immune system // Trends Immunol. — 2002. — 23. — P. 130—135.

227. Walters T.J. Ryan K.L., Mason P.A. Region distribution of Hsp70 in the CNS of young and old food-restricted rats following hyperthermia // Brain. Res. Bul. — 2001. — 55. — P. 367—374.

228. Welch W.J. How cells respond to stress // Sci. Am. — 1993. — 268. — P. 56—64.

229. Welch W.J., Suhan J. Cellular and biochemical events in mammalian cells during and after recovery from physiological stress // J. Cell Biol. — 1986. — 103. — P. 2035—2052.

230. Welsh F.A., Moyer D.J., Harris V.Al. Regional expression of heat shock protein-70 mRNA and c-fos mRNA following focal ischemia in rat brain // J. Cereb. Blood Flow Metab. — 1992. — 12. — P. 204—212.

231. Woodson J.C., Macintosh D., Fleshner M., Diamond D.M. Emotion-induced amnesia in rats: memory specific corticosterone-memory correlations and effects of fear versus arousal on memory // Learn. Mem. — 2003. — 10. — P. 326—336.

232. Wu T.C., Xiong Y.L., Chen S., Leng S.T., Hai T., Tanguay R.M. Biochemical changes of plasma in paratroops after parachuting: a preliminary investigation // Space Med. Med. Eng. (Bijing). — 1999. — Vol. 12, №4. — P. 235—239.

233. Xiao X., Zuo X., Davis A.A. et al. HSF1 is required for extra-embryonic development, postnatal growth and protection during inflammatory responses in mice // EMBO J. — 1999. — 18. — P. 5943—5952.

234. Xu Q. Infections, heat shock proteins, and atherosclerosis // Curr. Opin. Cardiol. — 2003. — 18. — P. 245—252.

235. Yamagami K., Yamamoto Y., Ishikawa Y. et al. Effects of geranyl-geranyl-acetone administration before heat shock preconditioning for conferring tolerance against ischemia-reperfusion injury in rat livers // J. Lab. Clin. Med. — 2000. — 135. — P. 465—475.

236. Yenari M.A., Fink S.L., Sun G.H. et al. Gene therapy with HSP72 is neuroprotective in rat models of stroke and epilepsy // Ann. Neurol. — 1998. — 44. — P. 584—591.

237. Yenari M.A., Giffard R.G., Sapolsky R.M., Steinberg G.K. The neuroprotective potential of heat shock protein 70 (HSP70) // Mol. Med. Today. — 1999. — 5. — P. 525—31.

238. Yenari M.A., Sapolsky R.M. Gene therapy in neurological disease // Methods Mol. Med. — 2004. — 104. — P. 75—88.

239. Yo Q., Kent C.R., Tytell M. Retinal uptake of intravitreally injected Hsc/Hsp70 and its effect on susceptibility to light damage // Mol. Vis. — 2001. — 7. — P. 48—56.

240. Yost H.J., Petersen R.B., Lindquist S. RNA metabolism: strategies for regulation in the heat shock response // Trends Genet. — 1990. — 6. — P. 223—227.

241. Zebrack J.S., Anderson A.J. The role of inflammation and infection in the pathogenesis and evolution of coronary artery disease // Curr. Cardiol. Rep. — 2002. — 4. — P. 278—288.

242. Zhang J.Z., Davletov B.A., Sudhof T.C., Anderson R.G. Synaptotagmin I is a high affinity receptor for clathrin AP-2: implications for membrane recycling // Cell. — 1994. — 78. — P. 751—760.

243. Zhang Y.H., Takahashi K., Jiang G.Z. et al. In vivo production of heat shock protein in mouse peritoneal macrophages by administration of lipopolysaccharide // Infect. Immun. — 1994. — 62. — P. 4140—4144.

244. Zhou H., Li S.H., Li X.J. Chaperone suppression of cellular toxicity of huntingtin is independent of polyglutamine aggregation // J. Biol. Chem. — 2001. — 276. — P. 48417—48424.

245. Zou J., Salminen W.F., Roberts S.M., Voellmy R. Correlation between glutathione oxidation and trimerization of heat shock factor 1, an early step in stress induction of the Hsp response // Cell Stress Chaperones. — 1998. — 3. — P. 130—141.

Molecular, cellular and systemic mechanisms of protective function of heat shock protein 70 kDa (invited review)

PASTUKHOV YU.F., EKIMOVA I.V.

I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS, St.Petersburg, Russia

Stress protein or heat shock protein 70 kDa (HSP70) is the main component of one of the most conservative protective system of cells and organisms against different damaging factors, existing for about 4 billion years, beginning from prokaryotes. Here we review molecular, cellular and systemic mechanisms of protective effects of endogenous and exogenous HSP70. The first part describes fundamental mechanisms of chaperone activity and regulation of HSP70 expression. The second part presents data related to molecular mechanisms of HSP of an increase in content in different mammalian cells and tissues, including the nervous system, its participation in the protection of synaptic processes in the brain, and its role in resistance enhancement in cells and organisms to heat, pain, psychoemotional stress, physical load, fever, sepsis, endo- and exotoxins and other damaging factors. The third part is dedicated to insufficiently studied molecular mechanisms of HSP release from the cell, summarizing the existing hypotheses of extracellular HSP70 as a "danger signal" mobilizing immune and endocrine systems under stress or pathogenic factors. The fourth part of the review discusses possible molecular mechanisms of exogenous HSP70 internalization in cells, its protective effects at the molecular level, cytokine functions of chaperons and its connection with their contamination by lipopolysaccharide. Results on effects of HSP70 on physiological functions in homoeothermic animals in non-stress conditions, as well as during the rehabilitation following moderate psychoemotional and severe (imitating the elements of "hostage-taking") stresses in animals are described, based on own pioneering studies. These data give a valuable information on the role of the main inhibitory brain (GABA-ergic) system and stress-related hormone corticosterone in neuroprotective, stress-limiting effects of exogenous HSP70. The final part of the review analyzes data in cell systems, laboratory animals and transgenic models, in which a high therapeutic potential of endogenous and exogenous HSP70 are demonstrated.

***Key words**: endogenous and exogenous heat shock proteins, protective effects, molecular mechanisms, cell systems, physiological functions, stress, protective potential, warm-blooded animals*

Особенности субъективной оценки человеком запахов растительных эфирных масел

ЧЕРНИНСКИЙ А.А., ЗИМА И.Г., МАКАРЧУК Н.Е., ПИСКОРСКАЯ Н.Г., КРИЖАНОВСКИЙ С.А., ТУКАЕВ С.В.

НИИ физиологии биологического факультета, Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Киев, Украина

При помощи специально разработанного опросника исследовали особенности субъективного восприятия человеком запахов растительных эфирных масел. Показано, что его характер зависит от пола, а также таких психолого-типологических свойств испытуемых, как невротизм и экстра-интроверсия. Кроме того, обнаружена зависимость между разными шкалами субъективной оценки запахов.

***Ключевые слова**: обоняние, растительные эфирные масла, субъективное восприятие*

Введение

Исследования последних лет показали, что запаховые раздражители могут изменять результативность деятельности человека [2], его настроение [8], характер функционирования автономной нервной системы [7, 4], электрическую активность головного мозга [2, 3], и т.д. При этом отмечается, что во многом характер этих изменений зависит от субъективной оценки запаха [1, 7]. Исходя из этого, а также принимая во внимание тесные взаимосвязи структур обонятельного анализатора со структурами лимбической системы и фронтальным неокортексом, нами было проведено исследование, посвященное изучению особенностей субъективного реагирования человека на одоранты растительного происхождения.

Методика

В экспериментах в качестве обследуемых приняло участие 48 добровольцев-студентов (18—24 года) обоих полов, без жалоб на ринальную патологию на момент тестирования. Исследование состояло из двух этапов, которые происходили в разные дни: предварительное тестирование и собственно эксперимент. В день предварительного тестирования обследуемым предлагалась кассета пробирок с запахами 10 эфирных масел (лаванда, лимон, мята, роза, валерьяна, иланг-иланг, полынь горькая, анис, розмарин, сосна альпийская), которые необходимо было ранжировать по степени их субъективной приятности. В этот же день обследуемые заполняли опросник Г. Айзенка (EPI). На втором этапе исследований (2-й день) использовались запахи, занявшие по гедоническим оценкам первое и последнее места в ранее сформированном ряду одорантов. В качестве контроля использовалась пробирка без запаха (дистиллированная вода), о чем обследуемые не были проинформированы. Задачей данного этапа было охарактеризовать вдыхаемый аромат с помощью специально разработанного опросника (определение субъективного активирующего/расслабляющего действия запахов). Кроме того, на обоих этапах для оценки изменений эмоционального состояния обследуемыми выполнялся тест Люшера (ассоциирование запахов с одним из восьми цветов), а также заполнялся бланк самоотчета об эмоциональном состоянии (СЭС). Время экспозиции реального или предполагаемого ароматов составляло 3 мин.

Во время восприятия одорантов во второй части эксперимента опыта регистрировалась электроэнцефалограмма и кардио-интервалограмма, результаты анализа которых будут представлены в наших последующих публикациях. Значимость отличий исследуемых параметров сравниваемых выборок оценивали с помощью критерия Манна—Уитни. Для анализа результатов тестов выбора использовали критерий χ^2. Указанные процедуры вычислялись в программном пакете Statgraphics 5.1 (Manugistics, Inc). Статистическая обработка заполненных самоотчетов выявила различия в эмоциональной окраске восприятия обследуемыми "предполагаемого" запаха в контрольных опытах и реального при одоростимуляции эфирными маслами (табл. 1).

Результаты

В контрольных опытах воспринимаемый "запах" оценивался обследуемыми как нейтральный по обеим шкалам или же был связан с некоторым успокоением или расслабленностью. Подобные данные получены и при анализе результатов теста Люшера. Оказалось, что "запах" в контрольной пробирке значимо ($p<0{,}001$, χ^2) чаще ассоциировался с серым цветом, что может интерпретироваться как ощущение утомленности, пассивности, астении.

Вместе с тем реальные запахи воспринимались большей частью испытуемых в основном как субъективно приятные, активизирующие или успокаивающие и ассоциировались с разными цветами, при этом преобладающими были желтый и коричневый. Таким образом, обследуемые в основном не эмоционально оценивали предъявление "запаха" в контрольных опытах, в то время как действительное восприятие аромата эфирных масел вызывало у них определенные эмоциональные реакции.

Считается доказанным, что для развития эмоциональных реакций на сенсорные раздражители важна не только гедоничность сигнала, но и ее степень. Поэтому нами были выделены альтернативные группы, критерием разделения которых была степень субъективной приятности ароматов эфирных масел. Эти группы статистически значимо отличались между собой по шкалам активации: неприятные запахи воспринимались как более активирующие ($p<0{,}05$).

Восприятие субъективно-приятных запахов описывалось такими определениями как приятность, возбужденность, приподнятость, расслабленность, то есть они воспринимались и как активирующие, и как успокаивающие агенты. В то же время восприятие субъективно неприятных запахов было связано с характеристиками "отвращение", "тревога", "возбужденность", и, преимущественно, положительными оценками по шкале "активации". Оценка гедонически нейтральных ароматов редко имела эмоциональную окраску.

Анализ результатов цветового теста Люшера показал, что субъективно приятные ароматы чаще всего связывались с желтым, фиолетовым и зеленым цветами, неприятные — с коричневым, черным и серым, нейтральные — с коричневым и желтым (все группы достоверно отличались между собой при попарном сравнении, $p<0{,}001$, χ^2).

Таблица 1

Результаты самоотчетов обследуемых.
Альтернативные группы по типологическим показателям (данные приведены в %)

Результаты самоотчетов; результаты теста Люшера	Общие группы		Пол		Невротизм		Экстра-интроверсия	
	Контр.	Запахи	М	Ж	Нейрот.	Стаб.	Экстра-	Интро-
	n = 44	n = 100	n = 66	n = 34	n = 46	n = 36	n = 40	n = 40
Радость	2,2	6,0	6,1	5,9	6,5	8,3	5,0	10,0
Приятность	2,2	32,0	31,8	32,4	30,4	36,1	27,5	37,5
Возбужденность	6,7	16,0	12,1	23,5	28,3	8,3	15,0	25,0
Приподнятость	6,7	19,0	15,2	26,5	19,6	19,4	20,0	15,0
Спокойствие	24,4	20,0	19,7	20,6	17,4	22,2	15,0	17,5
Расслабленность	11,1	17,0	16,7	17,6	10,9	25,0	22,5	15,0
Заторможенность	2,2	5,0	7,6	0,0	4,3	5,6	2,5	7,5
Сонливость	6,7	11,0	12,1	8,8	13,0	5,6	7,5	7,5
Печаль	2,2	2,0	1,5	2,9	4,3	0,0	5,0	0,0
Уныние	0,0	6,0	6,1	5,9	8,7	5,6	10,0	2,5
Растерянность	4,4	3,0	4,5	0,0	2,2	2,8	0,0	7,5
Тревога	2,2	11,0	9,1	14,7	15,2	5,6	17,5	10,0
Злость	2,2	4,0	1,5	8,8	6,5	2,8	10,0	0,0
Ярость	2,2	1,0	1,5	0,0	0,0	2,8	0,0	2,5
Отвращение	2,2	19,0	18,2	20,6	19,6	22,2	25,0	15,0
Никаких чувств	62,2*	14,0#	16,7	8,8	10,9	16,7	17,5*	10,0
Серый	63,6	9,0	9,1	8,8	10,9	8,8	7,5	7,5
Синий	4,5	12,0	12,1	11,8	13,0	8,8	12,5	10,0
Зеленый	6,8	11,0	10,6	11,8	10,9	14,7	12,5	15,0
Красный	4,5	10,0	7,6	14,7	10,9	5,9	7,5	12,5
Желтый	6,8	22,0	21,2	23,5	17,4	26,5	22,5	22,5
Фиолетовый	4,5	9,0	10,6	5,9	10,9	5,9	7,5	2,5
Коричневый	4,5	22,0	24,2	17,6	21,7	23,5	22,5	25,0
Черный	4,5	5,0	4,5	5,9	4,3	5,9	7,5	5,0

— значимое различие между одноименными показателями в альтернативных группах;
* — отличия распределения одной группы от равномерного (для теста Люшера)

Анализ совмещенной гедонически-активационной оценки одорантов ($p<0,001$ для всех соответствующих пар сравнений) показал, что "приятные и успокаивающие" ароматы оценивались как более приятные, по сравнению с "приятными и активирующими" ($p<0,05$). Между шкалами активации "активирующих и приятных" и "активирующих и неприятных" ароматов значимых отличий не обнаружено. По результатам обработки опросника СЭС, определение "приятность" было специфично-характерным для субъективно положительных оценок запахов, в то время как "отвращение" и "тревога" — для субъективно отрицательных. Субъективное ощущение активирующего влияния было связанно с определением "возбуждение", а восприятие запаха как успокоительного сопровождалось доминирующим выбором вариантов "расслабленность" и "заторможенность". Анализ цветовых ассоциаций свидетельствовал, что "активирующие приятные" ароматы чаще связывались с желтым цветом, "активирующие неприятные" — с коричневым, "успокаивающие, приятные" — с зеленым цветами (результаты выбора в каждой группе значимо отличались от случайных, все группы отличались между собой при попарном сравнении ($p<0,001$, χ^2). Согласно интерпретации теста Люшера [6] выбор желтого цвета трактуется как свидетельство активного отношения к жизни, связанного с надеждами на будущее. Предпочтение коричневого цвета предполагает внутреннюю потребность освобождения от стрессовой ситуации, стремление к психологическому комфорту. Выбор зеленого цвета связан с желанием индивидом психологической защиты. Конечно, следует отметить, что прямая интерпретация результатов цветового ассоциирования на основе теста Люшера является весьма неоднозначной в связи с условиями постановки наших опытов. Тем не менее, то, что гедонически по-разному оцененные запахи ассоциировались с разными цветами, может рассматриваться как еще одно свидетельство развития определенных эмоциональных состояний, вызванных запаховыми стимулами.

Данные литературы указывают на то, что психофизиологические параметры человека могут в определенной мере коррелировать с формированием его эмоционального фона при восприятии внешних сенсорных раздражителей. В частности это касается такого базового психолого-типологический параметра как уровень экстра-интроверсии [6]. Результаты наших опытов показали, что при восприятии ароматов эфирных масел экстраверты, в отличие от интровертов, чаще выбирали варианты "приподнятость", "расслабленность" и "отвращение". Вместе с тем, у интровертов преобладал вариант "возбуждение". Другими словами, интроверты как более активированные индивиды (согласно представлениям Г. Айзенка о природе экстра-интроверсии), давали более эмоционально окрашенные оценки своим ощущениям, связанным с восприятием слабых запаховых сенсорных раздражителей, каковыми в случае наших исследований являлись для человека ароматы растительных эфирных масел.

Другой психологический показатель — уровень невротизма обследуемых — также в определенной мере определял эмоциональное восприятие запаховой информации. Так, стабильные индивиды чаще, по сравнению с альтернативной группой, избирали варианты "покой", "расслабленность" и "отвращение", тогда как невротики предпочитали термин "возбуждение", что согласуется с определением уровня невротизма как меры оценки эмоциональной лабильности индивида.

Таблица 2

Результаты анализа самоотчетов испытуемых.
Альтернативные группы, выделенные на основании субъективной оценки запахов

Результаты самоотчетов; Результаты теста Люшера	Гедоническая оценка			Гедонически-активационная оценка		
	Приятные	Неприятные	Нейтральные	Активирующие, приятные	Активирующие, неприятные	Успокаивающие, приятные
	n = 40	n = 26	n = 17	n = 34	n = 30	n = 24
Радость	12,5	0,0	0,0	17,6	0,0	0,0
Приятность	65,0	0,0	17,6	55,9	0,0	50,0
Возбужденность	10,0	23,1	23,5	20,6	26,7	0,0
Приподнятость	40,0	0,0	11,8	44,1	0,0	16,7
Спокойствие	32,5	0,0	29,4	14,7	0,0	50,0
Расслабленность	32,5	0,0	5,9	20,6	0,0	41,7
Заторможенность	2,5	7,7	0,0	2,9	3,3	8,3
Сонливость	15,0	7,7	0,0	8,8	0,0	25,0
Печаль	0,0	0,0	11,8	2,9	3,3	0,0
Уныние	0,0	15,4	5,9	2,9	10,0	0,0
Растерянность	0,0	3,8	0,0	2,9	6,7	0,0
Тревога	0,0	26,9	0,0	5,9	30,0	0,0
Злость	0,0	11,5	5,9	0,0	13,3	0,0
Ярость	0,0	0,0	0,0	0,0	3,3	0,0
Отвращение	0,0	65,4	5,9	0,0	46,7	0,0
Никаких эмоций	5,0*	7,7*	29,4*	5,9*	16,7*	12,5*
Серый	5,0	15,4	11,8	5,9	6,7	8,3
Синий	12,5	11,5	5,9	14,7	13,3	8,3
Зеленый	17,5	0,0	11,8	8,8	6,7	25,0
Красный	10,0	7,7	11,8	8,8	10,0	16,7
Желтый	35,0	11,5	17,6	38,2	10,0	12,5
Фиолетовый	17,5	3,8	5,9	5,9	3,3	20,8
Коричневый	2,5	34,6	35,3	14,7	40,0	8,3
Черный	0,0	15,4	0,0	2,9	10,0	0,0
* — значимое отличие эмпирического распределения от равномерного (для результатов цветового теста)						

Кроме того, интересно отметить, что женщины, по сравнению с мужчинами, более эмоционально воспринимали предлагаемые одоранты (табл. 1). Возможно, это в определенной мере обусловливалось тем фактом, что, согласно полученным нами и другими авторами [5] данным, для женщин характерен более высокий уровень невротизма.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют заключить, что восприятие ароматов эфирных масел вызывало у обследуемых развитие определенного эмоционального состояния. Характер реагирования человека в основном определялся субъективным восприятием запаховой информации и в определенной мере зависел от гендерных различий и психолого-типологических особенностей индивидов (невротизм, экстра-интроверсия).

Литература

1. Зима І.Г., Крижановський С.А., Чернінський А.О. Зміни в ЕЕГ людини при сприйнятті запахів залежно від ступеня їх суб'єктивної приємності чи неприємності // Вестн. КНУ. Биол. Сер. — 2002. — 36. — С. 31—35.

2. Крижановський С.А., Зима І.Г., Макарчук М.Ю., Піскорська Н.Г., Чернінський А.О. Стан уваги та електрофізіологічні показники діяльності мозку людини при дії запаху ефірної олії лимону // Фізика живого (Біофізика і далі). — 2004. — 12. — С. 111—120.

3. Макарчук М.Ю. Роль нюхового аналізатора в інтегративній дільності мозку: Автореф. дисс. на соискание уч. степени д.б.н. — Киев, 1999. — 359 с.

4. Макарчук Н.Е., Калуев А.В. Обоняние и поведение — Киев: КСФ, 2000 — 134 с.

5. Разумникова О.М. Особенности фоновой активности коры мозга в зависимости от пола и личностных суперфакторов Айзенка // Журн. высш. нервн. деят. — 2004. — 54. — С. 455—465.

6. Собчик Л.Н. Введение в психологию индивидуальности. — М.: Ин-т прикладной психологии, 1998. — 512 с.

7. Bensafi M., Rouby C., Farget V. et al. Autonomic nervous system responses to odours: the role of pleasantness and arousal // Chem. Senses. — 2002. — 27. — P. 703—709.

8. Moss M., Cook J., Wesnes K., Ducket P. Aromas of rosemary and lavender essential oils differentially affect cognition and mood in healthy adults // Int. J. Neurocsi. — 2003. — 113. — P. 15—38.

Pecularities of individual perception of plant ether oils flavours in humans

CHERNINSKY A.O., ZYMA I.G., MAKARCHUK M.YU., PISKORSKA N.G., KRYZHANOVSKY S.A., TUKAEV S.V.

National Taras Shevchenko University, Kyiv, Ukraine

Pecularities of human individual perception of plant ether oils flavour odorants were investigated using a special questionnaire. Here we show that perception depends on gender and individual psycho-typological features, such as neuroticism and extra-introversion.

Состояние сетчатой оболочки при алкогольно-суррогатных отравлениях

БАЛЯСНИКОВА И.В., СИДОРОВ П.И., СОЛОВЬЕВ А.Г., ПРОКОФЬЕВА Е.Ю.

Северный государственный медицинский университет, Архангельск

Предложен новый метод дифференциальной диагностики поражений сетчатки и зрительного нерва при острых отравлениях метиловым спиртом и последствиях тяжелой этанольной интоксикации. Для этого вычисляются показатели пресинаптической активности волны "а" и постсинаптической — волны "в" электроретинограммы, что позволяет определить характеристику синаптической активности; отношение суммарного показателя синоптической активности к латентному периоду волн "а" и "в" дает возможность определить ретинальный индекс, характеризующий состояние сетчатки в норме и при токсических воздействиях. Определены количественные критерии ретинального индекса, отражающие нормальный электрогенез сетчатки, показатели при поражении метиловым спиртом и последствиях тяжелой этанольной интоксикации.

***Ключевые слова**: сетчатка, электроретинограмма, ретинальный индекс, этиловый спирт, метиловый спирт*

Введение

Различные по генезу поражения зрительного нерва нередко имеют сходную клиническую картину, объясняющую трудности дифференциальной диагностики [1]. Последняя у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя при алкогольно-суррогатных отравлениях нередко основывается на данных анамнеза, которые не всегда могут быть достоверными из-за сокрытия факта употребления алкоголя или вследствие снижения критического отношения к своему состоянию. Целью настоящего исследования явилась разработка метода дифференциальной диагностики токсических поражений зрительного нерва при отравлениях метиловым спиртом и последствиях тяжелой степени этанольной интоксикации.

Методика

Обследовано 50 пациентов Архангельской областной клинической офтальмологической больницы: 32 — с синдромом зависимости от алкоголя II стадии (по МКБ-10) со стажем алкоголизации от 5 до 20 лет, в возрасте от 25 до 65 лет — с отравлением метиловым спиртом (16) или с последствиями тяжелой этанольной интоксикации (16); группу сравнения составили 18 больных аналогичных возрастных категорий с поражением зрительного нерва другой этиологии (частичной атрофии зрительного нерва врожденного характера, травматического генеза, сосудистых нарушений), у которых анамнестически и клинически были исключены синдром зависимости и употребление спиртных напитков в течение последних двух недель. Применены стандартные офтальмологические методики: определение остроты зрения, цветоощущения, периметрия проекционным периметром, офтальмоскопия, биомикроскопия. Электроретинограмма (ЭРГ) определялась при помощи системы "МБН-электроретинограф". Статистическая обработка материала проведена с использованием критерия Стьюдента.

Результаты исследований и их обсуждение

ЭРГ представляет собой графическое изображение изменений биоэлектрической активности клеточных элементов сетчатки в ответ на световое раздражение. Каждый из компонентов ЭРГ генерируется различными ее структурами: негативная волна "а" отражает функцию фоторецепторов, как начальную часть позднего рецепторного потенциала, позитивная волна "в" свидетельствует об электрической активности биполяров, Мюллеровых клеток с возможным вкладом горизонтальных и амакриновых клеток.

Классификация ЭРГ разработана в 1945 г. G. Karpe [4]. В основе ее лежат амплитудные колебания "а" и "в" — волн, на основании которых устанавливается вид ЭРГ: нормальная, супернормальная, субнормальная, негативная, угасающая или не регистрируемая. В норме амплитуда волны "в" общей ЭРГ 250—400 мкВ [3]. Результаты исследования общей ЭРГ представлены в табл. 1.

В группе сравнения, где токсическое воздействие алкоголя было исключено, функция нейронов сетчатки остава-

Таблица 1

Результаты электроретинографических исследований при токсических поражениях сетчатки и зрительного нерва (ЗН), M±m. Измерения проводились от пика волны "а" до пика волны "в"

Амплитуда (А) и время (В) общей ЭРГ	Контроль без токсического поражения ЗН, n=18	Больные с токсическим поражением зрительного нерва	
		Тяжелая интоксикация этанолом, n=16	Отравление метанолом, n=16
А"а"-волны, мкВ	125,0±10,05	83,8±5,83#	54,2±1,3***
В"а" - волны, мс	29,2±2,3	22,5±2,3##	16,6±1,4***
А"в"-волны, мкВ	300,0±25,7	203,69±1,5###	84,2±7,05***
В"в"- волны, мс	62,54±3,3	55,2±1,44#	38,08±0,9**
Примечание. Различия достоверны по отношению к группе сравнения: **p<0,01, ***p<0,001; между показателями в группах с отравлениями метиловым и этиловым спиртами: #p<0,05, ##p<0,01, ###p<0,001			

лась сохраненной с нормальной общей ЭРГ (амплитуда волны "в" в пределах 300±25,7 мкВ), что соответствует литературным данным [2, 3]. Анализ полученных ЭРГ при отравлении метиловым спиртом показал, что амплитуда волны "в" оказалась резко снижена — общая ЭРГ негативная или угасающая (амплитуда волны "в" в пределах 84±7 мкВ), что свидетельствовало о наличии грубого нарушения функциональной способности сетчатки. При последствиях тяжелой этанольной интоксикации общая ЭРГ оставалась субнормальной (амплитуда волны "в" в пределах 204±1,5 мкВ) при этом функции нейронов были сохранены, но находились в подавленном состоянии.

Для сравнения пресинаптической активности сетчатки, представленной волной "а", с постсинаптической активностью, представленной волной "в", наряду с оценкой амплитуды и времени до пика волн ЭРГ используется соотношение волны "в" к волне "а". Снижение волны "в" — один из наиболее характерных ЭРГ-симптомов при различных заболеваниях сетчатки, но соотношение волны "в" к волне "а" является более информативным. В норме волна "в" дважды превышает волну "а" на самой большой интенсивности [3]. Так как волна "в" является постсинаптической волной ЭРГ, отражающей нейропередачу как в наружных, так и во внутренних плексиформных слоях, она реагирует на патологические изменения редукцией соотношения волны "в" к "а". Изменение этого соотношения свидетельствует о патологии сетчатки, однако, если не определена численная характеристика степени редукции для какого-то определенного патологического процесса, следовательно, установить его причину, провести дифференциальную диагностику, дать оценку тяжести поражения и спрогнозировать исход не представляется возможным.

Для повышения точности дифференциальной диагностики поражения сетчатки при острых отравлениях метиловым спиртом и последствиях тяжелой этанольной интоксикации, а также с целью прогнозирования патологического процесса нами был предложен ретинальный индекс (РИ), представляющий собой отношение суммарной синоптической активности к латентному периоду волн "а" и "в":

$$\text{РИ} = \frac{\text{А (мкВ)} + \text{В(мкВ)}}{\text{Та (мс)} + \text{Тв (мс)}},$$

где А — амплитуда волны "а" в мкВ (от изолинии до пика "а"), В — амплитуда волны "в" в мкВ (от пика "а" до пика "в"), Та — время латентного периода волны "а" в мс, Тв — время латентного периода волны "в" в мс.

Показатели РИ выражаются в условных единицах (у.е.). В группе сравнения РИ был равен или более 4,6 у.е. При отравлении метиловым спиртом РИ оказался равен или меньше 2,6 у.е., что свидетельствовало о наличии необратимых изменений в сетчатке. При последствиях этанольной интоксикации РИ колебался в пределах 2,7—4,5 у.е., в данном случае прогноз был более благоприятный — на фоне лечения острота зрения восстановилась частично или полностью до уровня, предшествующего последнему приему алкоголя.

Пример 1. Больной А. поступил в клинику с диагнозом: частичная атрофия зрительных нервов обоих глаз, синдром зависимости от алкоголя. После употребления неизвестного спирта внезапно потерял зрение на оба глаза. При поступлении: OD Vis=0,01 не коррегируется, OS Vis=0,01 не коррегируется. Границы поля зрения концентрически сужены с центральной абсолютной скотомой, цветослепой. При офтальмоскопии диски зрительного нерва бледные, сосуды резко сужены. Данные ЭРГ: Правый глаз: амплитуда волны "а" 54,2 мкВ, время 16,6 мс; амплитуда волны "в" 84,2 мкВ, время 38,08 мс. Левый глаз: амплитуда волны "а" 55,6 мкВ, время 26,0 мс; амплитуда волны "В" 86,7 мкВ, время 41,5 мс. OD-РИ=138,4 мкВ:54,68 мс=2,5 у.е. OS-РИ=124,3 мкВ:67,5 Мс=2,1 у.е. Заключение: Отравление связано с употреблением метилового спирта, прогноз для восстановления зрения неблагоприятный.

Пример 2. Больной К. Диагноз: частичная атрофия зрительных нервов, синдром зависимости от алкоголя. Перед поступлением употреблял водку в больших количествах. Острота зрения снижалась постепенно, в течение двух недель. До употребления спиртного острота зрения на оба глаза была равна 1. При поступлении: OD Vis=0,3 не коррегируется; OS Vis=0,4 не коррегируется. Поле зрения в пределах нормы, центральная относительная скотома на оба глаза. Глазное дно: границы диска зрительного нерва слегка стушеваны, побледнение дисков с височной стороны. Данные ЭРГ: Правый глаз: амплитуда волны "а" 53,0 мкВ, время 23,5 мс; амплитуда волны "в" 255 мкВ, время 57 мс. Левый глаз: амплитуда волны "а" 88,8 мкВ, время 24,5 мс; амплитуда волны "а" 203,6 мкВ, время 56,6 мс; OD-РИ=308 мкВ:80,5 мс=3,8 у.е. OS-РИ=292,4 мкВ:81,1 мс =3,6 у.е. Заключение: Имеет место токсическое влияние этилового спирта на сетчатку. Прогноз благоприятный, восстановление зрения возможно.

Пример 3. Больной Б. Диагноз: частичная атрофия зрительных нервов неясного генеза. По неизвестным причинам плохо видит с детства. Алкоголь употребляет в умеренных количествах. При поступлении: ODVis=0,4 не коррегируется; OS Vis = 0,2 не коррегируется. Поле зрения на оба глаза сужено концентрически на 10—20°, цветоощущение нарушено по приобретенному типу. При офтальмоскопии диски зрительных нервов бледные, артерии сужены, макулярная область в пределах нормы. Данные ЭРГ: Правый глаз: амплитуда волны "а" 125 мкВ, время 29,2 мс; амплитуда волны "в" 302 мкВ, время 60,5 мс. Левый глаз: амплитуда волны "А" 102 мкВ, время 20,5 мс; амплитуда волны "в" 283 мкВ, время 64 мс. OD-РИ=427 мкВ: 89,7 мс=4,8 у.е. OS-РИ=385 мкВ:84,5 мс=4,6 у.е. Заключение: токсическое влияние алкоголя на сетчатку исключается.

Общее заключение

Таким образом, проведенные электроретинографические исследования доказывают, что при алкогольных отравлениях страдает не только зрительный нерв, но и сетчатка. Степень ее поражения, установленная по данным общей ЭРГ, может служить основой для дифференциальной диагностики токсических поражений от заболеваний зрительного нерва другой этиологии. Использование предложенного РИ эффективно для определения генеза токсических поражений сетчатки и зрительного нерва по одному результирующему показателю вместо четырех. Это важно как для диагностики функциональных нарушений сетчатки и зрительного нерва при этих состояниях, так и для динамического наблюдения за качеством проводимой терапии и прогнозирования исхода патологического процесса. Обладая достаточной доступностью, воспроизводимостью и относительно невысокой трудоемкостью, РИ может применяться при обследовании лиц с офтальмологическими последствиями алкогольно-суррогатных интоксикаций, что особенно важно при отравлении метиловым спиртом.

Литература

1. Линник Л.Ф. Связь клинико-функциональных и компьютерно-томографических показателей у пациентов с атрофией зрительного нерва различного генеза // Вестн. офтальм. — 1989. — 3. — С. 53—56.

2. Шамшинова А.М. Электроретинография в клинике глазных болезней // Клиническая физиология зрения / Под ред. А.А. Яковлева. — М.: РУСОМЕД, 1993. — С. 57—80.

3. Шамшинова А.М., Волков В.В. Электроретинография // Функциональные методы исследования в офтальмологии / Под ред. А.М. Шамшиновой. — М.: Медицина, 1998. — С. 133—166.

4. Эскина Э.Н., Шамшинова А.М. и др. Электрофизиологические и психофизические методы исследования зрительных функций при альбинизме: Технология использования метода. — Москва, 1997. — С. 10.

5. Karpe G. The Basis of clinical electroretinography // Acta Ophtalmol. 1945. — 24. — P. 1—118.

Condition of the retina under alcohol and toxic poisonings

BALYASNIRJVA I.V., SIDOROV P.I., SOLOVIEV A.G., PROKOFJEVA E.U.

Northern Stane Medical University, Archangelsk, Russia

The new method of differential diagnostics of toxic lesions of the retina and the optical nerve under acute methanol and strong ethanol intoxications is proposed. The indices of pre-synaptic a-wave and post-synaptic b-wave activities are used to assess the synaptic activity; the ratio of the total synaptic activity to the latent time of the "a" and "b" waves allows us to determine the retinal index, characterizing the condition of the retina in normal state and after intoxication. The quantitative adjectives of the retinal index, characterizing normal electrogenesis of the retina, and the indices after methanol poisoning and ethanol intoxication, have been analysed in this study.
***Key words**: retina, electroretinogram, retinal index, ethanol, methanol*

Новые издания

Электросудорожная терапия в психиатрии, наркологии и неврологии / А.И. Нельсон. — М., Бином. Лаборатория знаний, 2005. — 368 с.: илл.

Рекомендовано Ученым советом факультета повышения квалификации медицинских работников Российского Университета Дружбы Народов.

Монография является второй книгой автора на тему электросудорожной терапии (ЭСТ). Описана одобренная во всем мире методика ЭСТ, предусматривающая использование модернизированных конвульсаторов с короткоимпульсными модулированными токами, наркоза и миорелаксации. Детально обсуждаются такие практически важные аспекты методики, как оборудование, медикаменты, искусственная вентиляция легких, дозирование электровоздействия, оптимизация судорожного синдрома, взаимодействие персонала, показания и противопоказания, стратегия курса лечения, сочетание ЭСТ с другими методами терапии, психология пациентов и медработников, организация лечебного процесса при ЭСТ, проведение лечения в особых популяциях, мероприятия по снижению риска, амбулаторная и поддерживающая ЭСТ. Освещены этические и юридические проблемы ЭСТ, вопросы обучения методу, его внедрения и административно-правового регулирования при его применении. Сохраняя основную адресацию книги врачам-клиницистам, автор под практическим углом зрения подробно знакомит читателей с вопросами нейрофизиологии и медицинской физики, связанными с ЭСТ. Изложенные в книге практические рекомендации основаны на международном опыте, экстраполированном на российские реалии. Собственный материал автора приводится в критико-аналитическом сопоставлении с обширными литературными данными, что с достаточной объективностью отражает состояние вопроса. Представлены перспективные направления развития ЭСТ, расширяющие ее применение за привычные границы психиатрии. Описаны новые методы электровоздействия на ЦНС. Книга является единственным на сегодня отечественным источником, дающим полное представление об истории, современном состоянии и перспективах развития ЭСТ. Для психиатров, наркологов, анестезиологов, неврологов, нейрофизиологов, организаторов здравоохранения.

Об авторе:

Александр Ильич Нельсон, к.м.н., член РОБП, заведующий Московским областным Центром психореаниматологии на базе областной психиатрической больницы №23, доцент кафедры психосоматической патологии факультета повышения квалификации медицинских работников Российского Университета дружбы народов, представитель РФ в международной Рабочей группе по электросудорожной терапии Всемирной Федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP)

Издательство "Бином":

Москва, 119071, а/я 32. Тел. (095) 1747616, 9550398, 1711954, 170-6674; e-mail Lbz@aha.ru; http://www.Lbz.ru

Индивидуализация лечения маниакальных состояний

Лекция

СЫРОПЯТОВ О.Г., ДЗЕРУЖИНСКАЯ Н.А.

Восточно-Европейская академия психотерапии —
Исследовательский центр консультативной психиатрии и психотерапии, Киев, Украина

Индивидуализация терапии больных с маниакальными состояниями включает в себя клинико-динамическую оценку состояния пациента в преморбидный период и в период манифестации болезненного состояния с учетом возраста, сопутствующих соматических заболеваний и типа течения аффективного расстройства. Лечение пациента с маниакальным состоянием включает психофармакологические средства, среди которых препаратами первого выбора являются вальпроаты и антипсихотические средства нового поколения. При проведении психотерапии и социотерапии принимается во внимание психологический коммуникативный стиль и тип защитного поведения больных. Комплаенс и результативность лечения достигается индивидуализацией терапии с учетом спектра побочных эффектов применяемых лекарственных средств, инсайта по отношению к болезни и взаимопонимания с лицами ближайшего окружения больного.

Ключевые слова: *маниакальные состояния, систематика, индивидуализация терапии*

1. Систематика маниакальных состояний

Маниакальные состояния чаще встречаются в рамках биполярного аффективного расстройства. Целью лечения маниакальных состояний является не только стабилизация настроения и профилактика обострений, которые могут проявляться не только в виде маниакальных состояний, но и депрессивных расстройств, возникающих вследствие инверсии аффекта. Социальная адаптация пациентов достигается с помощью психотерапии и социотерапии, которые необходимо использовать для реинтеграции больных в общество.

Медикаментозная терапия маниакальных состояний представляет известные трудности из-за возможных соматических побочных эффектов, свойственных стабилизаторам настроения. Эта проблема усугубляется в тех случаях, когда пациент уже имеет клинически выраженную соматическую патологию, является человеком преклонного возраста или при беременности у женщин. При планировании терапии следует различать ее этапы, которые предполагают различное лечение

а) в острой фазе аффективного расстройства;

б) в период стабилизации болезненного процесса и улучшения состояния пациента;

в) в состоянии ремиссии для обеспечения профилактики и стабилизации аффективного состояния пациента.

При назначении фармакологических средств для лечения маниакальных состояний у соматических больных необходимо прежде всего учитывать побочные эффекты препаратов, осуществлять мониторинг лечения и прогностически оценивать течение и исходы аффективного расстройства.

Маниакальные расстройства в соответствии с Международной классификацией болезней 10 пересмотра (МКБ-10) встречаются в рамках таких рубрик, как:

- маниакальный эпизод (F30);
- биполярное аффективное расстройство (F31);
- циклотимия (F34);
- другие аффективные расстройства (F38).

В зависимости от степени выраженности и тяжести сопутствующих проявлений выделяются также следующие диагностические рубрики:

- гипомания (F30.0, F31.0, F34.0);
- мания без психотических симптомов (F30.1, F31.1);
- мания с психотическими симптомами (F30.2, F31.2);
- смешанный аффективный эпизод (F31.6, F38.00);
- другой маниакальный эпизод (F30.8, F31.8);
- маниакальный эпизод неуточненный (F30.9, F31.9).

2. Основные принципы терапии маниакальных состояний

Принципы лечения сходны для всех форм маниакальных состояний. Лечение носит комплексный характер и включает медикаментозные и немедикаментозные методы. В зависимости от тяжести маниакальных состояний и течения заболевания выбираются условия, в которых проводится лечение. Это стационарное, полустационарное или амбулаторное лечение. Основными группами препаратов, которые используются для лечения маниакальных состояний являются стабилизаторы настроения, антипсихотические средства, транквилизаторы и препараты из других фармакологических групп.

Эффективность терапии маниакальных состояний значительно повышается, если лечащий врач учитывает не только психическое состояние пациента, но и его общее соматическое состояние, включающее конституцию, массу тела, возраст, пол, перенесенные в прошлом соматические заболевания, эффективность предыдущего лечения у пациента или его родственников, наблюдаемые побочные эффекты терапии. Как было отмечено выше, терапия маниакального состояния состоит из трех этапов: купирующего, стабилизирующего и профилактического.

3. Факторы индивидуализации лечения маниакальных состояний

3.1. Концепция конституции

Э. Кречмер [1] в своей работе "Строение тела и характер" постулирует результат своих исследований: "Между психическим предрасположением к маниакально-депрессивным заболеваниям и пикническим типом строения тела существует ясное биологическое родство". Другие представители антропологической школы (Мауц, Ланге, Роден, Георги) выявили, что депрессии в сочетании с астеническим строением тела обнаруживают большое количество атипических картин, например мрачное, легко делающееся негативистическим расположение духа, меньший психический раппорт, более растянутую форму течения болезни, вплоть до случайного перехода в родственные шизофрении хронические исходные со-

стояния, которые по современной классификации квалифицируются как "шизоаффективные расстройства".

3.2. Концепция судьбоанализа

Основываясь на идеях антропологической психиатрии и психоанализа Л. Сонди [2, 3] обосновал концепцию судьбоанализа. На основе клинико-генетических исследований была разработана методика, основанная на строении лица, для выявления восьми основных влечений. Каждый из восьми факторов влечений обуславливает определенный набор характерологических черт, позволяющий понять типологическую принадлежность обследуемого человека. Каждый фактор влечений обусловливает определенный круг профессий, круг общения и интересов, а также определенный тип духовной жизни человека. Восемь факторов влечений обусловливают особые болезненные симптомы, которые не выводимы из других факторов и симптомов и могут выступать в виде клинических проявлений при психических расстройствах и нарушениях влечений. При аффективной патологии имеет значение фактор d (депрессивное состояние) и фактор m (маниакальные проявления). Для фактора d характерны потребность в обретении, побуждение к переменам, потребность к прилипанию, тяга к изменчивости, побуждение к собиранию. Для фактора m — потребность в сохранении обретенных объектов, оральность, потребность в признании и одобрении; потребность в отделении. Факторы d и m по Сонди включены в контактное влечение: вектор С. Вектор С характеризует социальную жизнь субъекта, но в основе контактного влечения лежат филогенетические механизмы, способствующие поиску объекта привязанности.

3.3. Концепции личности у больных аффективными расстройствами

После описания меланхолического типа личности H. Tellenbach [4] в 1967—1983 гг. исследования структуры личности при аффективных психозах стали интенсивно развиваться. H. Tellenbach по новому поставил вопрос о связи личности с возникновением фаз маниакально-депрессивного психоза (МДП). Развивая идеи антропологической психиатрии, A. Kraus [5] выдвинул концепцию гиперномии (hypernomie от лат. Nomen — титул, долг), согласно которой пациенты с МДП избыточно привязаны к ролевым стандартам и чрезвычайно зависимы от взятой на себя роли. Гиперномическое поведение характеризуется также меньшей дистанцией в отношении нормативных ролевых ожиданий, приспособлением к соответствующим нормам без особого проявления личной позиции собственного "Я". Гиперномическое поведение как выражение недостаточной идентичности "Я" приводит к тому, что пациенты как бы сверхотождествляются со своими ролями. При биполярном течении аффективного заболевания, в отличие от больных с монополярной депрессией, социальная адаптация пациентов хуже, поскольку больные с манией менее приемлемы для брачных партнеров, что выражается в большей частоте разводов по сравнению с популяцией.

3.4. Концепция непереносимости двойственности

Непереносимость двойственности больных с аффективной патологией выражается в "симбиотических формах бытия". Речь идет об отсутствии у больных (чаще при монополярных депрессиях) "разделяющих" и негативных установок по отношению к другим людям, что позволяет им избегать межперсональных конфликтов и сохранять позитивные отношения с окружающими. Это выражается в сверхдобродушии и сверхдружелюбии, а также в идеализации соответствующих лиц. Интолерантность двойственности проявляется в неспособности восприятия противоречивых понятий и чувств в отношении одного и того же объекта. В клинической психиатрии и психологии интолерантность двойственности выражается в таких определениях личности больного с МДП, как синтонность, общительность и контактность, симбиотические отношения бытия, стремление к хорошему коммуникативному образу, идеализация партнера, избегание сложных чувств, статотимия. Концепция непереносимости двойственности, подтвержденная соответствующими исследованиями, противоречит психоаналитической теории латентной агрессивности меланхоликов. Напротив, у больных с эндогенной монополярной депрессией выявляется пониженная агрессивность. Для больных с невротической депрессией агрессивность трансформируется в упреки в адрес других лиц, что является дифференциально-диагностическим признаком между невротической и эндогенной депрессией. Выделяется когнитивная и эмоциональная непереносимость двойственности. "Непереносимость двойственности" проявляется в неспособности понимать юмор при эндогенной монополярной депрессии и повышенной откликаемости на юмор у больных с манией. Противоположным качеством является толерантность к двойственности, описанное социологом E. Frenkel-Brunswik [6]. Это свойство личности проявляется в способности личности воспринимать состоящие в конфликте свойства объекта, например сосуществование позитивных и негативных свойств личности. Вне фаз болезни пациенты с монополярной депрессией склонны к сверхприспособлению, принятию чужих позиций с отступлением от своих интересов в пользу интересов других лиц и к гиперномическому поведению. Следует подчеркнуть, что больные с монополярной манией и пациенты с биполярным течением болезни, в отличие от пациентов с монополярной депрессией, проявляют обратные тенденции.

Вне депрессивных и маниакальных "непереносимость двойственности" может выступать в двух типах поведения, обозначенных как типы А и Б. Тип А характеризуется стремлением к приспособлению, принятием предлагаемых другими рамок, восприятием чужих интересов, видением себя в качестве объекта нормативных ролевых ожиданий, гиперномическим поведением ("адресат норм"). Для типа Б характерны стремление к автономии, самоопределению, соблюдение собственных интересов, предпочтение передачи норм поведения для выполнения другими, антигиперномическое поведение ("передатчик норм").

Тип поведения А обнаруживается вне фазы преимущественно у лиц, страдающих монополярными депрессиями, тип поведения Б — у лиц, страдающих монополярными маниями. При биполярном течении заболевания вне фаз может преобладать какой-либо один из двух типов поведения или они чередуются в течение жизни. В периоды депрессивных и маниакальных фаз соответствующий тип поведения усиливается.

3.5. Концепция идентичности

Как и гиперномическое поведение, поведение при непереносимости двойственности служит удержанию в равновесии внешне основанной идентичности, что позволяет в ролевых отношениях избегать конфликтов. Такая идентификация "Я" пациента с ролевым партнером может выражаться в зависимых отношениях и потерей автономности по типу "идеализированный доминирующий партнер". У биполярных пациентов и в мании происходит противоположное — попытка установить идентичность "Я" приводит к прорыву стремления к автономии, что осуществляется инверсией

Таблица 1

Фармакокинетика основних стабилизаторов настроения

Свойство	Литий	ВПА	КРБ
Время достижения пиковой концентрации	1—12 ч	3—5 ч	1—5 ч
Метаболизм	Выведение через почки	Окисление и конъюгация в печени	Микросомальное окисление в печени (P450 2B6)
Период полувыведения	20—27 ч	6—16 ч	15—30 ч (10—15 при длительном применении
Время достижения состояния стойкой концентрации	47 дней	1—3 дня	2—4 дня с начала, 45 дней после изменения дозировки
Связывание с белками	0	90—95%	70—80%
Терапевтический диапазон	0,8—1,5 мэкв/л	45—150 мкг/мл	4—15 мкг/мл

непереносимости двойственности к враждебным чувствам и негативной оценке окружающих. Особое состояние идентичности лиц, страдающих аффективными расстройствами, можно определить как сверхидентификацию с социальной ролью или определенными внешними объектами, которые способны быть "представителями" идентичности вследствие недостающей идентичности "Я".

Таким образом, оценка феноменов болезни в аспекте трех вышеназванных концепций способствует лучшему пониманию личности аффективного больного. Пациент с аффективной патологией уже в преморбидном периоде живет в "закрепощенной" экзистенции и нуждается в психотерапевтической помощи. Клиническая динамика болезни проявляется в изменении феноменологии, которые необходимо учитывать при индивидуализации терапии.

4. Индивидуализация фармакотерапии мании

Основными фармакологическими средствами для лечения маниакальных состояний являются стабилизаторы настроения:

1) соли лития;
2) карбамазепин;
3) вальпроаты (ВПА);
4) ламотриджин.

Индивидуализация терапии стабилизаторами настроения зависит не только от индивидуальных особенностей пациента, но и от фармакологических особенностей препаратов. Особенности фармакокинетики лития, вальпроатов (ВПА) и карбамазепина (КРБ) приведены в табл. 1.

4.1. Особенности назначения препаратов лития

Оптимальной начальной дозировкой лития является дозировка 300 мг 2 или 3 раза в день. Терапевтической дозировкой может быть индивидуально подобранная дозировка от 900 до 1800 мг/сут. При назначении препаратов лития необходимо тщательно провести оценку соматического состояния пациента и исключить патологию почек, щитовидной железы, системы кроветворения и сердечно-сосудистой системы. Лечение солями лития требует постоянного еженедельного контроля содержания вещества в сыворотке крови. Лечебный эффект достигается при содержании лития в пределах 0,8—1,2 ммоль/л. Для достижения состояния стабильной концентрации необходимо около 4—5 периодов полувыведения, т.е. приблизительно 4—5 дней лечения. Для оценки эффективности лечения следует учесть возможность отставленного эффекта. Для индивидуализации терапии важное значение имеет сочетание солей лития с другими фармакологическими средствами. Клиническая целесообразность сочетания солей лития с нейролептиками при маниях подтверждена во многих исследованиях. Вместе с тем при этой лекарственной комбинации имеется определенная опасность нейротоксических осложнений. Они проявляются энцефалопатической реакцией в виде слабости, сонливости, гипертермии, нарастающей спутанности сознания, а также экстрапирамидных и мозжечковых расстройств [7]. При сочетании солей лития с лепонексом (азалептином) наблюдали выраженную патологию ЭЭГ и эпилептиформные припадки, а при комбинации лития с тиоридазином описана полиморфная желудочковая тахикардия. Выраженные побочные явления отмечены при сочетании лития с карбамазепином (слабость, сонливость, расстройства сознания, крупноразмашистый тремор, гиперрефлексия, мозжечковая симптоматика).

При полиморбидности (сочетании соматических и психического заболевания) необходима осторожность при совместном назначении солей лития и таких лекарственных средств, как β-адреноблокаторы, сердечные гликозиды, мочегонные препараты, индометацин, йодистые препараты, тетрациклин. Непереносимость препаратов лития особенно часто бывает у больных, страдающих заболеваниями почек, желудочно-кишечного тракта, тиреоидной и нервной систем. Препараты лития могут быть недостаточно эффективны при тяжелых маниакальных состояниях с психотической симптоматикой, у больных с быстрой сменой фаз, при дисфорических и смешанных аффективных состояниях, при органических маниях и при сопутствующем употреблении алкоголя и наркотиков. Неадекватная терапевтическая реакция на соли лития может наблюдаться у 20—40% больных с маниями. Таким образом, можно отметить, что препараты лития имеют узкий терапевтический индекс, многочисленные побочные эффекты и ограничения для сочетанного применения других стабилизаторов настроения и антипсихотических средств.

4.2. Особенности терапевтического применения вальпроатов

На современном уровне развития психофармакологии аффективных расстройств вальпроаты (ВПА) являются самыми эффективными средствами и имеют преимущества по сравнению с препаратами лития и другими стабилизаторами настроения. При назначении ВПА следует учесть, что ВПА обладают способностью интенсивно связываться с белками и при уровне концентрации в плазме крови ниже 45—50 мкг/мл не позволяют обеспечить эффект насыщения активной фракции в месте действия. По-видимому, указанный уровень ВПА в плазме можно рассматривать как минимальный для проявления психотропного эффекта. Кроме того, ВПА являются индукторами ферментативной системы монооксигеназы печени, участвующей в метаболизме лекарственных препаратов [8, 9].

4.3. Применение карбамазепина при маниях

Карбамазепин (КРБ) является активным средством лечения острого маниакального состояния и поддерживающей терапии в тех случаях, когда литий и ВПА не дают должного эф-

Таблица 2

Адекватные дозы стабилизаторов настроения и их уровень в плазме крови

Средство (доза в мг/сут., уровень в плазме крови в г/мл)	Начальная доза, мг	Диапазон доз и уровень средства в сыворотке для лечения острой фазы	Диапазон доз и уровень средства в сыворотке для поддерживающей терапии
Карбамазепин, доза	400	600—1400	
Карбамазепин, уровень		6—12,5	5,5—11
Дивальпроат или ВПА, доза	750	750—2750	
Дивальпроат, терапевтическая доза	20 мг/кг/сут.		
ВПА, уровень		60—120	55—110
Ламотриджин, доза	25	100—300	100—250
Литий, доза	900	900—2100	
Литий, уровень мэкв/л		0,7—1,2	0,6—1,1

фекта. Особенностью применения КРБ при аффективных психозах является необходимость медленного наращивания дозы из-за возможного развития побочных эффектов в виде тошноты, сонливости, вялости, мышечной слабости диплопии, дизартрии, головокружений, атаксических нарушений походки и координации движений [10]. При медленном темпе повышения дозировок побочных явлений, как правило, не наблюдается. При их возникновении необходимо уменьшить дозу на 1—2 таблетки. Оптимальным интервалом терапевтической концентрации в плазме КРБ является концентрация 6—8 мкг/мл. Пик сывороточной концентрации при пероральном приеме наступает через 4—10 ч. Стабильная фаза концентрации препарата в плазме крови достигается через 7—10 дней с начала терапии. При длительном приеме наступает ферментативная аутоиндукция, что сокращает время полужизни препарата до 8—17 ч и время полужизни препарата до 3—5 дней.

Перед назначением КРБ необходимо провести исследование базового состояния печеночных и гематологических функций. Контрольные исследования проводятся 1 раз в 6—12 мес. Исследование количества лейкоцитов крови необходимо из-за редкого, но возможного побочного эффекта — стойкого агранулоцитоза и апластической анемии. Более часты транзиторные снижение числа лейкоцитов. Предвестниками агранулоцитоза могут служить упорные боли в горле, легко возникающие кровоподтеки или кровоточивость, лихорадка. Наиболее частые осложнения при лечении КРБ и другими лекарственными средствами связаны с его способностью стимулировать цитохром Р 450 — системы микросомальных энзимов, принимающих участие в процессе окисления и изменяющих интенсивность метаболизма различных веществ. КРБ понижает в плазме концентрацию антипсихотических препаратов и пероральних контрацептивов, что необходимо учитывать при их сочетанном использовании. Вместе с тем, другие препараты — ВПА, эритромицин, пропоксифен, циметидин, изониазид и блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем) могут повышать концентрацию КРБ до токсического уровня. Оценка содержания КРБ в плазме позволяет врачу минимизировать риск развития интоксикаций. Возможными признаками интоксикации особенно у пожилых пациентов могут быть усиление спутанности, неустойчивость при ходьбе и падения, гипотензия, запор, задержка мочи и АДГ-подобный эффект, вызывающий гипонатриемию [11].

4.4. Использование ламотриджина при маниакальных состояниях

Ламотриджин является препаратом альтернативного выбора для лечения маний при неэффективности КРБ и ВПА. Сочетанное использование ламотриджина и других нормотимиков требует осторожности [12]. Он применяется в дозах 100—400 мг/сут. Он хорошо переносится больными а профиль его побочных эффектов сопоставим с плацебо. Достоинством препарата является отсутствие свойства увеличивать массу тела [13]. В табл. 2 даны рекомендованные дозы стабилизаторов настроения и их уровень в плазме крови для лечения маниакальных состояний в острой и поддерживающей стадии терапии.

Добавление ВПА до полной терапевтической дозы КРБ носит проблемный характер, поскольку ВПА способствуют увеличению уровня КРБ на 100—300%. Добавление КРБ до погной терапевтической дозы ВПА переносится лучше при медленной титрации дозы КРБ. Во время проведения терапии у всех пациентов с аффективными расстройствами необходимо осуществлять мониторинг их соматического состояния.

При назначении антипсихотических препаратов для лечения мании также необходимо осуществлять мониторинг из-за возможного развития побочных эффектов. В табл. 4 представлена частота проведения исследований при назначении антипсихотических средств. При выборе антипсихотического средства для лечения мании необходимо оценить клинические признаки, анамнез и возможность развития побочных эффектов.

5. Клинические аспекты терапии

5.1. Лечение пациентов пожилого возраста

Терапия пациентов пожилого возраста при маниакальных расстройствах в целом не отличается от стандартной терапии, расчитанной на пациентов среднего возраста. Однако с возрастом увеличивается количество полиморбидных состояний, что требует болем тщательного подбора, прежде всего антипсихотических средств и препаратов лития. При назначении лекарственных средств пожилым пациентам следует также учитывать возможность нарушенного метаболизма, потому лекарства назначаются в 50% от обычно рекомендуемой дозы с постепенной титрацией дозы препарата. Следует избегать полипрагмазии с учетом возможного лекарственного взаимодействия.

Препаратами выбора в пожилом воздасте являются атипичные антипсихотические препараты второго поколения (рисперидон, амисульприд). Необходимо учитывать возможность нарушений когнитивных функций при маниях у пожилых людей, что требует более тщательного мониторинга их состояния для достижения комплаенса. Применение психотерапии у этих пациентов осуществляется с учетом их личностных особенностей и связанных с возрастом изменений психики. Для этого необходимы более частые визиты к пациентам и обсуждение с ними не только их психического состояния, но и состояния здоровья в целом с учетом соматических заболеваний и недугов старости.

Таблица 3

Мониторинг при использовании стабилизаторов настроения

Препарат	Данные анамнеза	Исследования
Литий	Воспалительные заболевания почек. Нарушения функции щитовидной железы.	Контроль за функцией щитовидной железы 1 раз в 6 мес. Общий анализ крови 1 раз в 6 мес. Контроль за функцией почек (анализ мочи, исследование выделительной функции почек, клиренс креатинина, электролитов, азота мочевины в крови) 1 раз в 6 мес. Обследование офтальмолога (выявление ранних форм помутнения хрусталика) 1 раз в год.
Карбамазепин	Кожные аллергические реакции. Гепатиты. Нарушение функции кроветворения. Нарушение сердечного ритма.	Контроль форменных элементов крови 1 раз в месяц (еженедельно в первый месяц лечения). Контроль за функцией печени 1 раз в 6 мес. Анализ мочи с клиренсом креатина 1 раз в 6 мес. ЭКГ — 1 раз в 6 мес. Анализ крови на электролиты (возможность гипонатриемии) 1 раз в 6 мес.
Вальпроаты	Аллергические гепатиты. Нарушения системы свертывания крови.	Контроль форменных элементов крови и свертывания 1 раз в 6 мес. Контроль за функцией поджелудочной железы 1 раз в 6 мес. Обследование желудка 1 раз в год. Контроль за функцией печени 1 раз в 6 мес. Анализ мочи 1 раз в год.
Ламотриджин	Нарушение функции печени. Нарушение функции почек.	Контроль за функцией печени 1 раз в 6 мес. Контроль за функцией почек 1 раз в 6 мес.

Таблица 4

Мониторинг при использовании для лечения мании антипсихотических средств

Исследования	Частота и показания к проведению исследований	Препараты, требующие особого контроля
Пульс, артериальное давление	Ежедневно, особенно в период подбора дозы	
ЭКГ	1 раз в месяц (обязательно больным с патологией сердца)	Тиоридазин, сертиндол, пимозид
ЭЭГ	При наличии органического поражения ЦНС	
Печеночные пробы	1 раз в 6 мес.	
Формула крови	1 раз в 3—4 недели	Клозапин (каждую неделю в течение 4 мес., затем ежемесячно)
Сахар крови	1 раз в 3—4 недели	Фенотиазины, клозапин, оланзапин (1 раз в две недели)
Масса тела	1 раз в 3—4 недели	Фенотиазины, клозапин, оланзапин (1 раз в две недели)
Пролактин крови	При лактореe, нарушениях менструального цикла, нарушениях половой функции	Фенотиазины, сульпирид, рисперидон
Неврологическое обследование	По показаниям (при наличии экстрапирамидной симптоматики)	Традиционные (конвенциональные) антипсихотические средства
Выявление поздних дискинезий	1 раз в 3 мес. (атипичные антипсихотические средства — 1 раз в 6 мес.)	Конвенциональные антипсихотические средства
Офтальмологическое обследование	По показаниям (ксантопия, снижение остроты зрения, боль в глазном яблоке)	Фенотиазины

5.2. Лечение пациентов с манией, сочетанной с соматической патологией

Принципы терапии пациентов с полиморбидными состояниями при сочетании маний и соматических заболеваний требует особо тщательного подбора лекарственных средств с учетом возможного развития осложнений при патологи той или иной системы организма. При нарушениях функции печени и почек необходимо учесть нарушения дезинтоксикационной и выделительной функций. В этих случаях рекомендуется использовать минимальную дозу препарата, более тщательную процедуру титрования доз и контроль за возможным развитием побочных эффектов.

5.3. Достижение комплаенса

Одной из наиболее серьезных проблем при лечении психических расстройств и маний, в частности, является соблюдение больными рекомендованого режима лечения (комплаенс). Причинами несоблюдения пациентами режима лечения являются как само психическое расстройство (отсутствие инсайта — понимания болезненности психических нарушений), так и наличие тех или иных побочных эффектов или субъективно неприятных переживаний, связанных с приемом лекарств. При маниях первичный афект представлен эйфорией, которая не является субъективно тягостной и психологически воспринимается больными как желательная. Критика возможна лишь к социальным последствиям неправильного поведения, которое обусловленно заболеванием. Это может быть неадекватное поведение в личной и финансовой сфере, которое неприемлемо для преморбидной личности. Хорошая переносимость лекарственного средства, быстрое наступление терапевтического эффекта и отсутствие неприятных побочных эффектов способствует комплаенсу. Из рекомендуемых для лечения мании лекарственных средств такими препаратами являются ВПА и атипичные антипсихотические препараты нового поколения.

Для повышения готовности больного соблюдать режим лечения требуются следующие усилия:

1) активная разъяснительная работа с пациентом и его родственниками о сущности болезни и психофармакологическом действии назначаемых препаратов;

2) поддержка родственниками больного и его близкими усилий врача в преодолении болезни и их контроль за режимом лечения;

3) назначение оптимальной дозировки препарата с учетом минимизации возможных побочных эффектов и возможных обострений афективного расстройства;

4) психотерапия и социотерапия больного на всех этапах терапии.

5.4. Индивидуализация терапии мании в зависимости от течения заболевания и его прогноз

В современной клинической психиатрии (DSM-IV) выделяют биполярное расстройство I типа и биполярное расстройство II типа. Для биполярного расстройства I типа характерны смешанные аффективные состояния и депрессивные расстройства. Для биполярного расстройства II типа характерны как минимум один гипоманиакальный эпизод или смешанный эпизод. Смешанные аффективные расстройства наиболее трудны для верификации состояния и их лечения. Назначение антидепрессантов в этих случаях не всегда оправдано и может обострить состояние. В этих случаях наиболее эффективными и оправданными средствами являются ВПА.

Длительность острого не леченного маниакального эпизода может составлять 4—13 мес. В течение первого после перенесенного эпизода болезни у половины больных возникает повторный эпизод мании, гипомании или депрессии [14]. Выраженность и частота возникновения фаз при биполярном аффективном расстройстве не зависит от внешних факторов. При проведении ретроспективного анализа показано, что около 30% больных, перенесших маниакальный эпизод, в течение первого месяца могут перенести легкое депрессивное состояние, которое в ряде случаев можно оценить как переходное состояние, не требующее лечения [14]. Эти состояния свидетельствуют о возможных циклотимических расстройствах в личном или семейном анамнезе.

К предикторам позднего излечения при разных подтипах перенесенных аффективных эпизодов относят следующие:

1) для маниакальных состояний — длительный маниакальный эпизод, наличие нескольких эпизодов аффективных расстройств в прошлом;

2) для депрессивных состояний — длительные предшествующие эпизоды болезни и перенесенные в прошлом неаффективные психические расстройства;

3) для смешанных и альтернирующих состояний — наличие эндогенной и психотической симптоматики.

Предикторами возможных неблагоприятных результатов лечения больных с маниакальными состояниями являются следующие:

1) низкий профессиональный статус до перенесенного эпизода болезни;

2) указание на перенесенный в прошлом эпизод болезни;

3) сопутствующий алкоголизм;

4) наличие психотической симптоматики;

5) наличие признаков смешанного состояния в последнем эпизоде биполярного расстройства;

6) мужской пол пациента;

7) наличие аффективных симптомов в межприступном периоде (неустойчивая ремиссия в течение 6 мес. наблюдения).

6. Заключение

Таким образом, индивидуализация терапии больных с маниакальными состояниями включает в себя клинико-динамическую оценку состояния пациента в преморбидный период и в период манифестации болезненного состояния с учетом возраста, сопутствующих соматических заболеваний и типа течения аффективного расстройства. Лечение пациента с маниакальным состоянием осуществляется психофармакологическими средствами, среди которых препаратами первого выбора являются ВПА и антипсихотические средства нового поколения. При проведении психотерапии и социотерапии принимается во внимание психологический коммуникативный стиль и тип защитного поведения больных. Комплаенс и результативность терапии достигается индивидуализацией терапии с учетом спектра побочных эффектов применяемых лекарственных средств, инсайта по отношению к болезни и взаимопонимания с лицами ближайшего окружения больного.

Литература

1. Кречмер Э. Строение тела и характер. — М.—Л.: Гос. изд., 1930. — 304 с.
2. Szondy L. Lehrbuch der experimentallen Tribdiagnostic. Bern — Stuttgart, 1960.
3. Собчик Л.Н. Модифицированная методика Сонди. Тест восьми влечений. — СПб.: Речь, 2003. — 128 с.
4. Tellenbach H. Melancholie. Problemgeschichte, Endogenitat, Typologie, Pathogenese, Klinik. 4. erw. Aufl. Berlin — Heidelberg — New York, 1983.
5. Kraus A. In Janzaik W. (Hrsg). Personlichkeit und Psychose. — Stuttgart, 1988.
6. Frenkel-Brunswik E.J. Personality. — 1949. — №18. — P. 108—143.
7. Райский В.А. Психотропные средства в клинике внутренних болезней. — М.: Медицина, 1988. — 256 с.
8. Bourgeois BFD Pharmacological interaction between valproate and other drugs // Amer. J. Mad. — 1988. — 84. — P. 29—33.
9. Марценковский И.А., Игнатов М.Ю., Пишель В.Я. и др. Применение конвульсофина (кальциевой соли вальпроевой кислоты) в неврологии и психиатрии: Методические рекомендации. — К.: 2002. — 27 с.
10. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Кузавкова М.В. Профилактическое применение антиконвульсантов при фазнопротекающих эндогенных психозах // Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике. — СПб.: МИА, 1994. — С. 72—128.
11. Психиатрия позднего возраста: Т.1 / Пер. с англ. / Под ред. Р.Джекоби, К. Оппенгаймер. — К.: Сфера, 2001. — 416 с.
12. Bowden C.L. Lamotrigine in the treatment of bipolar disorder // Expert Opinion Pharmacother. — 2002. — 3 (10). — 1513—1519.
13. Calabrese J.R., Sullivan J.R., Bowden C.L. Rash in multicenter trials of lamotrigine in mood disorders: Clinical relevance and management // J. Clin. Psych. — 2002. — №63. — P. 1012—1019.
14. Sach G.S., Printz D.J., Kahn D.A. Medication treatment of Bipolar Disorders / Expert consensus guideline series. — Postgrad. Med. — 2000. — April. — P. 1—59.

Personalising therapy of maniacal states

SYROPIATOV O.G., DZERUZHINSKAYA N.A.

East European Academy of Psychotherapy, Kiev, Ukraine

Personalising of therapy of patients with maniacal states includes a clinico-dynamic estimation of patients in premorbid and morbid states, also considering the age, accompanying somatopathies and affective disorders. The treatment of maniacal patients includes psychopharmacological drugs, especially valproates and antipsychotics of new generation. However, carrying out psychotherapy and sociotherapy, the psychological communicative style and the type of protective behaviour of patients, have to be considered. Effective theraphy can be achieved by personalising therapy in view of a spectrum of side effects of pharmaceuticals, as well as in-depth analyses of the illness, and understanding personal environment of the patient.

Key words: *maniacal states, systematization, personalising of therapy*

Об эффективности применения антидепрессанта нового поколения тианептина в лечении неврастении

СЫРОПЯТОВ О.Г., ДЗЕРУЖИНСКАЯ Н.А.

Восточно-Европейская академия психотерапии —
Исследовательский центр консультативной психиатрии и психотерапии, Киев, Украина

Проведен анализ клинической картины неврастении у 25 мужчин в возрасте 27±2,5 лет, ведущих активную социальную жизнь. Выявлены тревожные и депрессивные расстройства в структуре синдромов неврастении. Обоснована необходимость назначения тианептина и доказана его эффективность.
Ключевые слова: *неврастения, депрессия, тревога, тианептин*

Введение

Термин "неврастения" и первое клиническое определение этого понятия принадлежит американскому врачу G. Beard [1], который в 1869 г. рассматривал это психическое расстройство как состояние раздражительной слабости, связанное с истощением нервной системы. К этой группе расстройств относятся в первую очередь состояния, в развитии которых ведущая роль отводится нервному стрессу, обусловленному триадой факторов: большой объем подлежащей усвоению значимой информации, дефицит времени и высокая мотивация деятельности [2]. "Неврастения" является заболеванием, которым преимущественно страдают люди с активной жизненной позицией, работающие в ситуации повышенной ответственности, конкуренции, неуверенности в исходе своих начинаний. В многочисленных работах подчеркивается роль психического и физического переутомления, хронического недосыпания, эмоциональных перегрузок [2, 3].

В последние годы "неврастения" рассматривается в рамках "синдрома хронической усталости", который имеет более широкие этиологические и патогенетические обоснования. Распространенность "синдрома хронической усталости" столь велика, что является основной причиной обращения к врачу примерно 24% взрослого населения США. Исследования, проводившиеся в Дании, выявили еще более высокий процент обращения людей к врачу по этому поводу: среди 1050 чел., подвергшихся обследованию, средний возраст которых составлял примерно 40 лет, 41% женщин и 25% мужчин страдали хронической усталостью [3].

Многие исследователи осуществляли поиск взаимосвязей психопатологических явлений с патологией мозга, соматическими заболеваниями и воздействием внешней среды. Клиническая картина астении — ключевого расстройства при "неврастении" определяется не только глубиной существующих расстройств, но и такими двумя важными факторами, как конституциональные особенности больного и этиологический фактор. Эти факторы тесно переплетаются, определяя тем самым разнообразие клинической картины этого психического расстройства. При соматогенной астении, в отличие от психогенной астении, клинические проявления "витальны" и включают тоску (а не апатию), адинамию, аспонтанность, малую выразительность внешних проявлений, длительное течение [4].

Органические астении отличаются большей простотой, так как при них нивелируется реакция личности на заболевание, а сами проявления астении грубы — вместо раздражительности больше выступает злоба, вместо подавленности — тоскливый аффект, вместо слезливости — недержание аффектов. Чем тяжелее органическая астения, чем больше в ней элементов адинамии и меньше полиморфизм психических симптомов [5].

Наибольшим полиморфизмом симптоматологии отличается астенический синдром психогенного происхождения. Наиболее легким проявлением астении является ее гиперстеническая форма. С утяжелением состояния в клинической картине астении появляется раздражительная слабость, а затем гипостения с чувством бессилия. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) в рамках "неврастении" (F48.0) выделяют два типа расстройств. Основной особенностью I типа являются жалобы на повышенную усталость после психической нагрузки. При II типе расстройства на первый план выступают чувства телесной или физической слабости, истощенности после минимального усилия, которые сопровождаются мышечными болями и невозможностью расслабиться [6].

Современные исследователи невротических расстройств отмечают, что для "неврозов" последних десятилетий, в том числе и неврастении, характерен патоморфоз, заключающийся в преобладании психических нарушений депрессивного спектра [7]. В работе Н.А. Маруты [7] использовался метод репертуарных решеток Р. Келли [8], выявивший, что при неврастении корреляционные связи образуют 4 группы конструктов, в основе каждой из которых лежали "стержневые" конструкты: печальный, пессимистический, мрачный, веселый. В приведенном исследовании доказано, что отличительной особенностью структуры эмоций при неврастении явилось преобладание среди конструктов отрицательных эмоций по семантическому смыслу близких к эмоциям астено-депрессивного круга.

Современные данные об особенностях эмоциональных нарушений при неврастении свидетельствуют о том, что при построении терапевтической стратегии обяза-

тельно используются антидепрессанты. Среди современных антидепрессантов тианептин (коаксил) обладает рядом преимуществ по сравнению с другими препаратами для лечения именно невротических депрессивных расстройств. По фармакологическим свойствам коаксил — анксиолитический рединамизирующий антидепрессант с уникальным влиянием на нейропластичность. Коаксил улучшает нейропластическую функцию в структурах ЦНС, контролирующих настроение и эмоции. Препарат является единственным антидепрессантом, в отношении которого доказано влияние на все аспекты нейробиологических механизмов депрессии. Метаанализ рандомизированных, контролируемых исследований тианептина в сравнении с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина при кратковременной терапии депрессии показал, что тианептин, как минимум, эквивалентен селективным ингибиторам обратного захвата серотонина по эффективности и превосходит (на уровне тенденции) эти антидепрессанты по переносимости при терапии пациентов с депрессией [9]. Индикации назначения тианептина при неврастении обусловлены его анксиолитическим и рединамизирующим эффектом. Целью проведенного исследования было изучение эффективности коаксила при неврастении и уточнение клинических показаний для его назначения.

Методы

Материалом для исследования послужили больные неврастенией с различной симптоматикой, обратившиеся за консультативной помощью в клиники Украинской военно-медицинской академии (Киев, Украина). Все пациенты (25 чел.) мужского пола в возрасте 27±2,5 лет, ведущие напряженную социальную жизнь. Больные обследовались в соответствии с общепринятой процедурой клинического психиатрического обследования для исключения эндогенных и органических психических расстройств. Диагноз "неврастения" (F48.0) устанавливался в соответствии с МКБ-10 и Исследовательскими диагностическими критериями (ИДК-МКБ-10). Коаксил назначался в рекомендуемой стандартной дозировке 12,5 мг 3 раза в день. Эффективность лечения оценивалась по описательным клиническим проявлениям по шкале общеклинической оценки (ОКО) [10] и общеизвестной госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS). Побочные эффекты терапии оценивались по следующим параметрам:

1) горечь во рту;
2) сухость во рту;
3) дневная сонливость;
4) тошнота;
5) головокружение;
6) гастралгии; и признаки, указывающие на нарушение сна;
7) затрудненное пробуждение;
8) ночные кошмары.

Медикаментозное лечение больных неврастенией проводилось во всех случаях в сочетании с индивидуально подобранной психотерапией.

Результаты исследования

Больные неврастенией распределились на четыре группы в соответствии с особенностями клинической картины. *Первую группу* (12 чел.) составили пациенты, в клинической картине неврастении у которых преобладали признаки гиперестезии и повышенной утомляемости при интеллектуальной нагрузке. Основными жалобами больных были снижение психической продуктивности, неустойчивое внимание, рассеянность. Страдала главным образом интеллектуальная продуктивность — больные испытывали трудности при формулировке интеллектуальных задач, раздражались, осознавая свою несостоятельность, старались делать перерывы в работе для того, чтобы "отдохнуть", но обычный отдых не приносил облегчения. Обычная для пациентов деятельность вызывала затруднения, которые казались непреодолимыми. Постоянным состоянием, которое испытывали больные, было чувство напряженности, беспокойства и убежденность в своей интеллектуальной недостаточности. Отмечались колебания настроения — больные легко теряли самообладание после незначительных поводов, у них появлялись тревожные опасения, пессимистическая оценка своего состояния и будущих перспектив, слабодушие, проявляющееся в повышенной слезливости. Нарушались витальные функции. Постоянными нарушениями являлись нарушения сна, проявляющиеся пресомническими расстройствами. У больных этой группы по вечерам желание спать отсутствовало, не наступало желаемого мышечного расслабления, а попытки заснуть, напротив, приводили к перевозбуждению. В некоторых случаях наблюдалась перемежающая сонливость, которая прерывалась тревожными мыслями, не дающими пациенту заснуть. В других случаях расстройства сна характеризовались тем, что больные быстро засыпали, но вскоре вновь просыпались и долго не могли заснуть из-за неприятных мыслей. При третьем варианте пресомнических расстройств трудности засыпания были связаны с гиперестезией — повышенной чувствительностью к шумам и звукам.

Стандартное лечение больных с гиперстеническим вариантом неврастении включает применение седативных средств и психотерапии. При выраженности в клинической картине нарушений сна использовался снотворный препарат нового поколения зопиклон, а при вегетативных расстройствах — β-адреноблокатор атенолол. Присоединение тианептина было полезным при наличии в картине неврастенического расстройства таких проявлений, как тревоги и дистимия. Об улучшении состояния больных свидетельствовало снижение показателей по шкале HADS (субшкала D — depression) и положительная оценка проводившейся терапии по шкале общеклинической оценки (ОКО).

Вторую клиническую группу (6 чел.) составили больные неврастенией, в клинической картине которой преобладали признаки раздражительной слабости и тревоги. По шкале HADS у этих пациентов преобладали признаки тревоги (10—11 пунктов по субшкале А — anxiety). Эмоциональное состояние больных было лабильным. Легко теряемое самообладание сопровождалось раздражительностью, вспыльчивостью, слезливостью. В этой группе больных более выраженными были вегетативные нарушения. Наиболее часто отмечались колебания артериального давления, лабильность пульса, разнообразные ощущения со стороны сердца, ощущения жара при комнатной температуре, локальный и общий гипергидроз, диспептические расстройства, снижение половой функции в виде снижения эрекции и ранней эякуляции. Для этих пациентов были характерны интрасомнические расстройства — неглубокий сон с пробуждениями, обу-

Таблица 1

Результаты лечения неврастении коаксилом

Группы больных	Характер симптоматики	Средние баллы HADS до лечения	Средние баллы HADS через 1 мес.
I группа (12 чел.)	Раздражительность, дистимия	Субшкала D — 12±0,5 баллов	Субшкала D — 5±0,5 баллов
II группа (6 чел.)	Эмоциональная неустойчивость	Субшкала A — 11 баллов	Субшкала A — 6 баллов
III группа (7 чел.)	Адинамия, дисфория	Субшкала A — 12±0,5 баллов Субшкала D — 14±0,5 баллов	Субшкала A — 7 баллов Субшкала D — 6 баллов
Примечание. При интерпретации данных HADS учитывается суммарный показатель по субшкалам A и D: 0—7 баллов — норма; 8—10 баллов — субклинически выраженные тревога и депрессия; 11 баллов и выше — клинически выраженные тревога и депрессия.			

Таблица 2

Оценка эффективности применения коаксила по шкале общеклинической оценки (ОКО)

Индекс эффективности лечебного эффекта	Побочные эффекты			
	Нет	Не оказывают влияния на жизнедеятельность пациента	Значительно влияют на жизнедеятельность пациента	Нивелируют терапевтический эффект
Выраженный, значительное улучшение. Полная или практически полная ремиссия всех симптомов	01 18 чел.	02 7 чел.	03 —	04 —
Умеренный, определенное улучшение	05 —	06 —	07 —	08 —
Минимальный — незначительное улучшение	09 —	10 —	11 —	12 —
Отсутствие изменений либо ухудшение	13 —	14 —	15 —	16 —

словленными яркими неприятными или кошмарными сновидениями. Этот вариант интрасомнических расстройств связан с паническими атаками во время сна. Больные просыпались от тревоги, сердцебиения, неприятных ощущений в эпигастрии, похолодания конечностей. Дневные приступы тревоги и паники у этих больных отсутствовали, а клиническая картина ограничивалась типичными для неврастении расстройствами — "усталость, не ищущая покоя". Ночные приступы тревоги у этих больных позволяли уточнить клиническую картину неврастении и наметить дифференцированное медикаментозное лечение. Назначение β-блокаторов было эффективно не у всех пациентов, поэтому в некоторых случаях лечебный эффект достигался кратковременным назначением зопиклона и более длительным назначением тианептина, учитывая его анксиолитический эффект. Положительный эффект тианептина подтверждался снижением показателей шкалы HADS и улучшением по шкале общеклинической оценки.

Третью группу пациентов (7 пациентов) составили больные неврастенией, у которых отмечались признаки более тяжелой гипостенической астении. Для этих больных были характерны тотальная утомляемость, чувство бессилия и более выраженные признаки социальной дезадаптации. В этих случаях требовалась дифференциальная диагностика с депрессией, поскольку признаки депрессии отчетливо проявлялись в клинической картине этого расстройства. Специфическими в этой группе больных являлись и нарушения сна. У 3 пациентов отмечались ранние пробуждения, что характерно для больных с эндогенной депрессией. Пробуждение наступало внезапно около 5 часов утра и сопровождалось смешанным состоянием сонливости и беспокойства по поводу самого факта раннего пробуждения. После пробуждения пациенты вновь пытались заснуть, впадали в дремотное состояние, но вновь пробуждались из-за нахлынувшей тревоги. Вместе с тем, если пациент, преодолевая дремоту, вставал и занимался своими делами, то в течение всего дня он чувствовал вялость и усталость. У 4 пациентов особенности клинических проявлений заключались в том, что при достаточной глубине и продолжительности сна, чувства разбитости, дискомфорта и вялости связывались с недостаточным сном. Клиническая картина напоминала по своей структуре дисфорическую или ипохондрическую депрессию. Назначение снотворного средства (зопиклон), хотя и улучшало качество ночного сна и предотвращало ранние пробуждения, не могло быть длительным и требовало дополнительного лекарственного средства, которое в соответствии с нарушенной структурой сна обеспечивало стойкое улучшение состояния. Таким средством является тианептин, который обладает не только антидепрессивным, но и рединамизирующим свойством, определяющим его назначение при гипостенической астении. Анксиолитическое, антидепрессивное и нейропластическое действие тианептина позволяет назначать этот препарат при состояниях, в клинической картине которых отмечаются дисфорические и ипохондрические элементы. Патогенез этих состояний, с учетом их стойкости и плохой курабельности связан с органическими изменениями тех структур ЦНС, которые контролируют эмоции и настроение. Обоснованность назначения тианептина была подтверждена показателями шкалы общеклинической оценки.

Результаты лечения различных вариантов неврастении в течение 1 мес. представлены в табл. 1 и 2.

Обсуждение и выводы

Неврастения представляет собой психическое расстройство неоднородное по своей клинической структуре. Основная симптоматика этого расстройства зависит от ведущего этиологического фактора, структуры

личности пациента и глубины психических нарушений. В результате проведенного исследования описаны три варианта неврастении:

1) неврастения с гиперестезией и повышенной утомляемостью;

2) неврастения с раздражительной слабостью и тревогой;

3) неврастения с истощаемостью и адинамической (ипохондрической) депрессией.

Отмечено значение аффективных расстройств — тревоги и депрессии в семиологии неврастении. Описанные клинические особенности современной клинической картины неврастении предопределяют терапевтическую стратегию и обосновывают использование антидепрессантов. В комплексном лечении неврастении, включающем психотерапию, физиотерапию и медикаментозное лечение, выбор наиболее эффективного лекарственного средства должен определяться спектром его психофармакологической активности. В настоящем исследовании показано эффективность терапии неврастении коаксилом, сочетающим антидепрессантные свойства с анксиолитическим, рединамизирующим и нейропластическим профилем.

Литература

1. Beard G.M. Neurasthenia, or nervous exhaustion // Boston Med. Surg. J. — 1869. — 3. — P. 217—220.

2. Тиганов А.С., Снежневский А.В., Орловская Д.Д. и др. Руководство по психиатрии: В 2-х т. — Т.2 / Под ред. А.С. Тиганова. — М.: Медицина, 1999. — 784 с.

3. Стюарт А. Ты — устал! Как победить хроническую усталость / Пер. с англ. — М.: Вече, АСТ, 1996. — 416 с.

4. Веденеев А.Ф., Кузнецов В.В., Точилов В.А. Роль астенического фактора в синдромообразовании // Проблемы синдромообразования в психиатрической клинике. Сб. научн. тр. под ред. Ф.И. Случевского. — Л.: ЛСГМИ, 1987. — С. 53—58.

5. Морозов Г.В., Шумский Н.Г. Введение в клиническую психиатрию (пропедевтика в психиатрии). — Н.Новгород: Изд-во НГМА, 1998. — 426 с.

6. Сыропятов О.Г., Дзеружинская Н.А. Клинико-психопатологическая диагностика. — К.: ВЕАП, 2005. — 240 с.

7. Марута Н.А. Эмоциональные нарушения при невротических расстройствах: Монография. — Харьков: Арсис, 2000. — 160 с.

8. (Fransella F., Bannister D.) Франселла Ф., Баннистер Д. Новый метод исследования личности: Руководство по репертуарным личностным методикам. — М.: Прогресс, 1987. — 236 с.

9. Kasper S., Olie J.P. A meta-analysis of randomized controlled trials of tianeptine versus SSRI in the short-term treatment of depression // Eur. Psychiatry 2002. — 17, Suppl. 3. — P. 331—340.

10. Guy W. ECDEU, Assessm. Man. Psychopharmacol. Rev. Ed. Rockville, Maryland. 1976. — P. 218—222.

Efficiency of tianeptine, an antidepressant of new generation, in treatment of a nervosism

SYROPIATOV O.G., DZERUZHINSKAYA N.A.

East-European Academy of Psychotherapy, Kiev, Ukraine

Here we analyze clinical patterns of nervosism in 25 men aged 27±2,5 years. Anxiety and depressive disorders in the structure of syndromes of nervosism are detected. The need in tianeptine therapy and its potential effectiveness are discussed.

Key words: *Nervosism, depression, anxiety, tianeptine (coaxil)*

Иммунореактивность при экспериментальном моделировании острого аутогеморрагического биполушарного инсульта на фоне стафилококковой инфекции с циклофосфан-индуцированной иммуносупрессией у крыс

МАКАРЕНКО А.Н., МИРОНЮК Ю.Н., МОЛОЖАВАЯ О.С., ПОЗУР В.К.

Киевский национальный университет имени Т. Шевченко, Киев, Украина

Изучено состояние иммунореактивности организма крыс при экспериментальном моделировании острого геморрагического инсульта на фоне стафилококковой инфекции с циклофосфан-индуцированной иммуносупрессией. Отмечено увеличение непрямой бактерицидной активности, повышение резервной бактерицидной активности нейтрофилов, снижение уровней среднемолекулярных циркулирующих иммунных комплексов. В сыворотке крови выявлены высокие титры противомозговых антител, что свидетельствует о запуске аутоиммунных процессов. Отмечено увеличение относительного показателя массы селезенки, что может свидетельствовать об активации пролиферации лимфоидных клеток селезенки или увеличении миграции незрелых лимфоидных клеток в селезенку из костного мозга. Значительно угнетена пролиферативная активность основных популяций лимфоидных клеток, что может отрицательно влиять на протекание раннего восстановительного периода, способствовать активизации инфекционного процесса бактериальной и вирусной природы, усугублять аутоагрессию. Результаты исследований составят основу для дальнейшего изучения механизмов развития геморрагического инсульта с инфекционным процессом на фоне циклофосфан-индуцированной иммуносупрессии с учетом данных иммунологических изменений.
Ключевые слова: *иммунореактивность, иммуносупрессия, инсульт, инфекция, лимфоциты*

Введение

Цереброваскулярная патология имеет огромное медико-социальное значение и занимает одно из первых мест в структуре смертности населения [3]. По данным регистра мозгового инсульта, заболеваемость составляет не менее 400 случаев на 100 тыс. населения в год [16]. Геморрагический инсульт поражает большое количество населения во всем мире [18]. Основной причиной смертельного исхода являются осложнения, присоединившиеся к основному патологическому процессу.

Данные литературы [8, 13, 19] по изучению иммунных расстройств при острых церебральных инсультах противоречивы, однако во многих работах отмечено угнетение Т-клеточного звена иммунной системы и активация гуморальной системы иммунитета [5], что диктует необходимость изучения взаимосвязей между конкретными параметрами иммунного статуса и особенностями клинической картины мозговых инсультов, развивающихся на фоне бактериальных инфекций. Согласно литературным данным [1, 2, 4, 9, 11, 12, 15], предполагается, что уровень изменений иммунореактивности при данных патологиях может зависеть как от периода развития мозгового инсульта и степени повреждения головного мозга, так и от количества стафилококкового антигена, дозы введения циклофосфана.

Изучение состояния иммунореактивности при развитии геморрагического инсульта отдельно и совместно с инфекционным процессом на фоне иммуносупрессии остается очень актуальным и не разрешенным вопросом.

Целью работы было исследование иммунологических аспектов развития геморрагического инсульта на фоне стафилококковой инфекции с циклофосфан-индуцированной иммуносупрессией (ЦИС) у крыс.

Материалы и методы

Исследования проводились на 36 белых беспородных крысах-самцах массой 200—250 г (2,5 мес.). Эвтаназию проводили путем интраперитонеального введения тиопентала натрия в дозе 40 мг/кг массы тела для дальнейшего моделирования и воспроизведения острого геморрагического инсульта у крыс. Экспериментальное моделирование геморрагического инсульта осуществляли путем механического разрушения ткани и кровеносных сосудов мозга вращательными движениями мандрена-ножа, введенного стереотаксически во внутреннюю капсулу головного мозга [11].

Стафилококковую инфекцию моделировали путем интраперитонеального введения суспензии микробных клеток штамма *S. aureus Wood 46* в концентрации 10^9 кл/мл [2]. ЦИС моделировали путем интраперитонеального введения циклофосфана в дозе 50 мг/мл, для воиспроизведение средней степени иммуносупрессии [1]. На 11-е сутки после комплексного моделирования инсультной, инфекционной патологии и ЦИС проводили эвтаназию эфиром с последующей декапитацией, исследование иммунологических показателей иммунореактивности крыс. Изучали функциональную активность нейтрофилов в спонтанном и индуцированном тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ), определяли уровни среднемолекулярных циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови стандартным методом [10], уровни противомозговых антител (ПМА) методом гидрозольной иммуноагглютинации [6] в сыворотке крови крыс. Мозговой антиген получали согласно стандартной методике [17]. Функциональную активность спленоцитов определяли в реакции бласттранформации (РБТЛ) с поликлональными Т- и В-митогенами с использованием бромид3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия (МТТ), основанную

на способности митохондриальных ферментов живых клеток восстанавливать тетразолиевую соль МТТ до МТТ-формазана [7], а также проводили определение относительных показателей веса тимуса и селезенки [14, 20].

Экспериментальные данные обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики. Для определения вероятных изменений между показателями экспериментальных и контрольных животных использовали t-критерий Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Моделирование экспериментального геморрагического инсульта на фоне стафилококковой инфекции с ЦИС крыс проводилось впервые, что указывает на новизну и актуальность экспериментальных исследований. В качестве контроля были взяты группа интактных животных, а также группа с экспериментальным инфекционным процессом стафилококковой этиологии в условиях ЦИС. За период наблюдения (10 суток) определены общие изменения организма крыс. У экспериментальной группы животных наблюдалось повышение температуры тела, снижалась двигательная активность и потребность в еде и воде, из крови экспериментальных животных на протяжении всего периода наблюдения высевался на питательную среду из периферической крови *S. aureus*, что свидетельствовало о развитии в организме инфекционного процесса, состояние животных оценивалось как тяжелое. Частота смертности экспериментальных животных составила 35%. В контрольной группе с инфекционным процессом в условиях ЦИС отмечалось увеличение температуры тела, увеличение потребности в воде, положительный высев *S. aureus* из крови, наблюдалась 100%-ная выживаемость, состояние оценивалось как удовлетворительное.

Проведенные экспериментальные исследования показали, что бактерицидная активность нейтрофилов периферической крови была достоверно выше у крыс с экспериментальной патологией как в спонтанном, так и в стимулированном НСТ-тестах и существенно выше у крыс с инфекционным процессом стафилококковой этиологии на фоне ЦИС в сравнении с показателями контрольной группы животных (рис. 1). В предыдущих исследованиях, в группах сравнения при инфекционном процессе стафилококковой этиологии, ЦИС в НСТ-тесте в свою очередь отмечается увеличение показателей НСТ-теста и в свою очередь снижение этих показателей при остром геморрагическом биполушарном инсульте по отношению к комбинированной модели (острый аутогеморрагический биполушарный инсульт на фоне инфекционного процесса стафилококковой этиологии в условиях ЦИС). Это, возможно, связано с функциональным угнетением активности гуморального звена иммунитета, или с увеличением показателей функциональной активности фагоцитов.

Уровни среднемолекулярных ЦИК в сыворотке крови крыс с экспериментальным геморрагическим инсультом на фоне стафилококковой инфекции с ЦИС были достоверно ниже по отношению к контролю, но в меньшей мере снижен при стафилококковой инфекции с ЦИС (рис. 2). В предыдущих исследованиях следует отметить увеличение этих показателей при инфекционном процессе стафилококковой этиологии, ЦИС, остром геморрагическом биполушарном инсульте по сравнению с комбинированной моделью. Это может свидетельствовать про возможную тканевую локализацию этих комплексов и активацию фагоцитарного звена иммунитета, угнетение популяции В-лимфоцитов.

При определении уровня ПМА в сыворотке крови экспериментальных крыс методом гидрозольной иммуноаглютина-



Рис. 1. Бактерицидная активность нейтрофилов в спонтанном и стимулированном НСТ-тесте при экспериментальном моделировании геморрагического инсульта на фоне стафилококковой инфекции с циклофосфан-индуцированной иммуносупрессией у крыс:
*1, 2, 3 — спонтанный НСТ-тест; 4, 5, 6 — стимулированный НСТ-тест (S. cerevisiae); 7, 8, 9 — стимулированный НСТ-тест (B. megaterium); 1, 4, 7 — контрольные показатели у интактных крыс; 2, 5, 8 — модель геморрагического инсульта на фоне стафилококковой инфекции с циклофосфан-индуцированной иммуносупрессией; 3, 6, 9 — модель стафилококковой инфекции с циклофосфан-индуцированной иммуносупрессией; * P<0,05 по сравнению с контролем (t-критерий)*

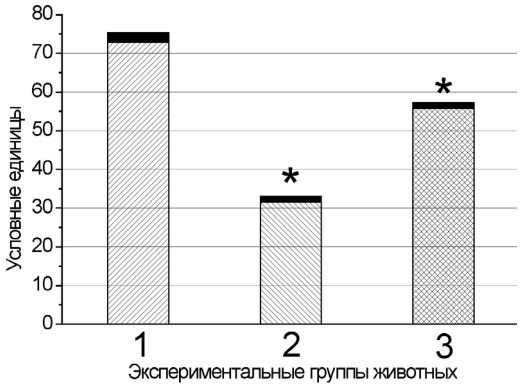


*Рис. 2. Уровни среднемолекулярных циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови крыс при экспериментальном моделировании геморрагического инсульта на фоне стафилококковой инфекции с ЦИС: 1 — контрольные показатели у интактных крыс; 2 — модель геморрагического инсульта на фоне стафилококковой инфекции с ЦИС; 3 — модель стафилококковой инфекции с ЦИС; * P<0,05 по сравнению с контролем (t-критерий)*

ции наблюдалась положительная реакция у 85% опытных животных в титрах (до 1:128) (табл. 1, 2) по отношению к контролю интактных животных и к группе животных со стафилококковой инфекцией в условиях ЦИС. Уровни противомозговых антител при ЦИС не повышались и оставались на уровне интактных животных, а изменяются в различной степени только при исследовании инсультной патологии в комбинации с инфекционным процессом и иммуносупрессией, в связи с нарушением целостности гематоэнцефалического барьера. Инфекционный процесс сам также не влияет на изменение уровней противомозговых антител, но в комбинации инсультной патологией усугубляет аутоиммунный процесс, протекание инсультной патологии и приводит к повышению уровней противомозговых антител. Появление в крови ПМА связанно с повреждением целостности гематоэнцефалического барьера, развитием в организме аутоиммунных реакций и пролиферативной активностью аутоиммунных В-клеток, сложностью патологического процесса. Таким образом, инфекционный

Таблица 1

Уровни противомозговых антител в сыворотке крови крыс при геморрагическом инсульте на фоне стафилококковой инфекции с ЦИС

№ животных / разведение сыворотки	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Цельная	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1:2	+++	+++	+++	+++	++++	+++	+++	+++	+++	+++	++++	+++
1:4	+++	+++	+++	++	++++	+++	+++	++++	+++	+++	+++	++
1:8	+++	+++	++++	++	++++	++++	+++	++++	++++	+++	++++	++
1:16	++++	++++	+++	++	+++	++++	+++	++++	++++	+++	++++	++
1:32	+++	++++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	++++	+++	++
1:64	++++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	++++	+++	+++	++
1:128	++++	++	+++	++	+++	+++	+++	+++	++++	++++	+++	++
Контроль сыворотки	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Контроль мозгового антигена	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Таблица 2

Уровни противомозговых антител в сыворотке крови крыс при геморрагическом инсульте на фоне стафилококковой инфекции с ЦИС

№ животных / разведение сыворотки	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Цельная	+++	+++	++++	++++	+++	+++	++++	+++	+++	++++	++++	+++
1:2	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++++	+++	+++	++++	++++	+++
1:4	++++	+++	+++	++++	++++	++++	+++	+++	++++	++++	++++	+++
1:8	++++	++++	+++	++++	+++	++++	++++	+++	+++	++++	+++	++++
1:16	+++	++++	+++	++++	++++	+++	++++	+++	++++	+++	+++	++++
1:32	+++	+++	+++	++++	++++	++++	+++	+++	++++	++++	+++	++++
1:64	+++	+++	+++	+++	+++	++++	+++	++++	+++	+++	++++	+++
1:128	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++++	+++	+++	+++	+++	++
Контроль сыворотки	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Контроль мозгового антигена	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

процесс стафилококковой этиологии в условиях ЦИС усугубляет аутоиммунный процесс. При этом у экспериментальных крыс наблюдалось недостоверное снижение относительного показателя массы тимуса и достоверное повышение показателя селезенки по сравнению с показателями в группе интактных животных. На модели с инфекционным процессом стафилококковой этиологии в условиях ЦИС отмечалось достоверное снижение относительной массы показателя тимуса и селезенки (рис. 3). В предыдущих исследованиях органные показатели указывают на увеличение относительного показателя веса тимуса при инфекционном процессе стафилококковой этиологии, ЦИС, остром геморрагическом биполушарном инсульте, снижении относительного показателя веса селезенки при инфекционном процессе стафилококковой этиологии и увеличение этого показателя при ЦИС и остром геморрагическом биполушарном инсульте по сравнению с комбинированной моделью. Приведенные данные свидетельствуют о гомеостатических перестройках в иммунной системе крыс, с возможной миграцией лимфоидных клеток из центральных лимфоидных органов в периферические органы иммунной системы.

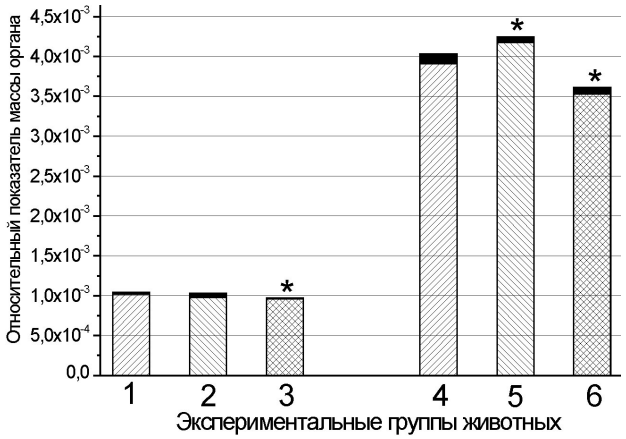


*Рис. 3. Показатели относительной массы органов при моделировании геморрагического инсульта на фоне стафилококковой инфекции с ЦИС у крыс: 1 — контроль массы тимуса у интактных крыс; 2 — масса тимуса у крыс с геморрагическим инсультом на фоне стафилококковой инфекции с ЦИС; 3 — масса тимуса у крыс со стафилококковой инфекцией с ЦИС; 4 — контроль массы селезенки у интактных крыс; 5 — масса селезенки у крыс с геморрагическим инсультом на фоне стафилококковой инфекции с ЦИС; 6 — масса селезенки у крыс со стафилококковой инфекции с ЦИС; * P<0,05 по сравнению с контролем (t-критерий)*

Пролиферативная активность основных популяций лимфоидных клеток (Т- и В-лимфоцитов) была существенно угнетена у животных как с инсультом на фоне стафилококковой инфекции с ЦИС, так и с инфекционным процессом стафилококковой инфекции на фоне ЦИС при использовании в качестве поликлональных митогенов Кон А, ЛПС, в сравнении с группой интактных животных (рис. 4). В предыдущих исследованиях при исследовании пролиферативной активности Т- и В-лимфоцитов следует отметить что на поликлональный митоген (КонА)-отмечается снижение функциональной активности Т-лимфоцитов при инфекционном процессе стафилококковой этиологии, ЦИС, остром геморрагическом биполушарном инсульте по сравнению с комбинированной моделью, на поликлональный митоген (ЛПС)-отмечается снижение функциональной активности В-лимфоцитов при инфекционном процессе стафилококковой этиологии и увеличение функциональной активности В-лимфоцитов при ЦИС, остром геморрагическом биполушарном инсульте по сравнению с комбинированной моде-

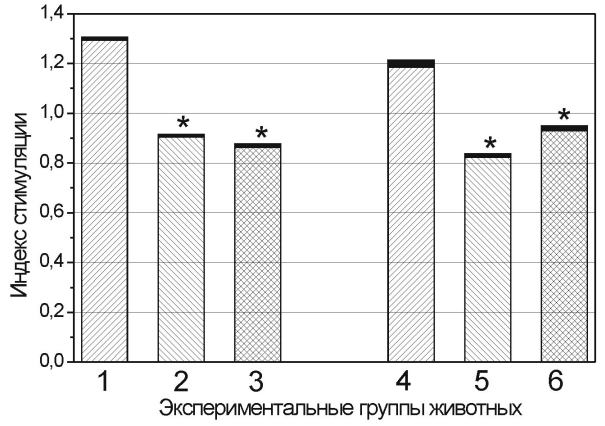


*Рис. 4. Пролиферативная активность лимфоцитов селезенки в реакции бласттрансформации лимфоцитов при экспериментальном моделировании геморрагического инсульта на фоне стафилококковой инфекции с ЦИС у крыс: 1 — контрольные показатели у интактных крыс при использовании Кон А; 2 — показатели у экспериментальных крыс при использовании Кон А; 3 — показатели у крыс со стафилококковой инфекцией в условиях ЦИС при использовании Кон А; 4 — контрольные показатели у интактных крыс при использовании ЛПС; 5 — показатели у экспериментальных крыс при использовании ЛПС; 6 — показатели у крыс со стафилококковой инфекцией в условиях ЦИС при использовании ЛПС; * P<0,05 по сравнению с контролем*

лью. Из этого еще раз можно сделать вывод, что инфекционный процесс усугубляет аутоиммунный процесс и протекание инсультной патологии. Угнетение функциональной активности Т- и В-лимфоцитов может отрицательно влиять на протекание раннего восстановительного периода и способствовать активизации инфекционного процесса бактериальной и вирусной этиологии, а также усугублять аутоагрессию. Эти данные дают возможность допустить развитие иммунодефицитного состояния в экспериментальных животных.

Выводы

Таким образом, при экспериментальном моделировании острого геморрагического инсульта головного мозга на фоне стафилококковой инфекции с ЦИС у крыс отмечено общее функциональное угнетение активности Т- и В-лимфоцитов, снижение уровня циркулирующих иммунных комплексов, увеличения уровня ПМА в сыворотке крови у 85% экспериментальных животных, недостоверное снижение относительной массы тимуса и достоверное увеличения показателя селезенки, увеличение функциональной активности фагоцитов в спонтанном и в стимулированном НСТ-тесте. Инфекционный процесс усугубляет протекание инсультной патологии и развитие аутоиммунного процесса.

Литература

1. Аркадьев В.Г., Макаренко А.Н., Миронюк Ю.М. и др. Экспериментальное воспроизведение средней и тяжкой степени иммунодепресии при использовании циклофосфана // Весник КНУ. Серия: Биол. — 2003. — 39. — С. 51—52.

2. Афонина Г.Б. Изменение липидов мембран и функции лимфоцитов при стафилококковой инфекции и формировании повышенной чувствительности замедленного типа // Журн. микробиол., эпидемиол. иммунобиол. — 1990. — 6. — С. 76—79.

3. Верещагин Н.В., Пирадов М.А. Инсульт: оценка проблемы // Неврол. журн. — 1999. — 5. — С. 4—7.

4. Герасимова М.М., Антипина Ю.В. Роль аутоиммунного процесса в патогенезе геморрагического инсульта // Инсульт. — 2003. — 8. — С. 48—52.

5. Земсков А.И., Земсков М.А., Золодедов В.И. и др. Типовые реакции иммунной системы при различных патологических процессах // Журн. теор. практ. мед. — 2004. — Т. 2, №1. — С. 6—12.

6. Кислицын Ю.В., Мещандин А.Г. Определение противомозговых антител в крови больных методом гидрозольной иммуноаглютинации // Журн. неврол психиатр. — 2000. — 5. — С. 58—59.

7. Кравченко И.Н., Кравченко Н.Н., Смирнов С.В. Применение колориметрического метода для оценки реакции бласттрансформации лимфоцитов периферической крови человека // Иммунол. — 1992. — 3. — С. 47—50.

8. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В., Сепиашвили Р.Н. Нейроиммунология: Руководство. — М.: Изд-во НИИ общей патологии и патофизиологии, 2003. — 438 с.

9. Лисяный Н.И. Иммунологическая классификация нервных заболеваний и виды иммунных нарушений при них // Аллергол иммунол. — 2004. — 5. — С. 195—196.

10. Лаповець Л.Е., Луцык Б.Д. Пособие с лабораторной иммунологии. — Львов, 2002. — С. 19—20.

11. Макаренко А.Н., Косицын Н.С., Пасикова Н.В. и др. Метод моделирования локального кровоизлияния в различных структурах головного мозга у экспериментальных животных // Журн высш. нервн. деят. — 2002. — Т. 52, №6. — С. 765—768.

12. Малашхия Ю.А., Манько В.М., Гургенидзе Г.В. Иммунокомпетентные клетки спинномозковой жидкости человека в норме и при заболеваниях нервной системы. — Тбилиси: Сакартвело, 1990. — С. 156—162.

13. Ребенко Н.М. Клинико-иммунологические особенности у больных в остром периоде ишемического инсульта: Автореф. дисс. на соискание уч. степени канд. мед. наук. — Новосибирск, 2004. — 24 с.

14. Савцова З.Д., Ковбасюк С.А., Юдина О.Ю. и др. Морфофункциональные показатели некоторых иммунокомпетентных органов мышей // Радиобиол. — 1991. — 31 — С. 679—686.

15. Старченко А.А., Хилько В.А., Комарец С.А. и др. Иммунная система головного мозга и цереброспинальной жидкости при нейрохирургической патологии // Иммунол. — 2002. — 4. — С. 250—255.

16. Федин А.И., Румянцева С.А. Избранные вопросы базисной интенсивной терапии нарушений мозгового кровообращения: Методические рекомендации. — М.: Интермедика, 2002. — 256 с.

17. Хоробрых В.В. Изменение дофаминовой, серотониновой и опиоидной нейромедиаторных систем при адаптации мозга к длительному воздействию этанола // Укр. биохим. журн. — 2004. — Т. 76, №2. — С. 94.

18. Kiecolt-Glaser J.K., McGuire L., Roberts T.F. et al. Psychoneuroimmunology and psychosomatic medicine: back to the future // Psychosom. Med. — 2002. — 64. — P. 15—28.

19. Lamontagne L., Jolicoeur P., Decarie D., Menezes J. Effect of adoptive transfer of CD4, CD8 and B-cells on recovery from MHV-3-induced immunodeficiencies // Immunol. — 1996. — 88. — P. 220—229.

20. Marzatico F., Gaetani P., Cafe C. et al. Antioxidant enzymatic activities after experimental subarachnoid hemorrage in rats // Acta Neurol. Scand. — 1993. — 87. — P. 62—66.

Rats immunoreactivity in the experimental model of acute autohemorrhagic bi-hemispheric insult under staphylococcus infections with cyclophosphan-induced immunosuppression

MAKARENKO A.N., MIRONYUK YU.N., MOLOZHAVAYA O.S., POZUR V.K.

Biological Faculty, Taras Shevchenko Kyiv National University, Kyiv, Ukraine

Rats immunoreactivity under the experimental model of acute autohemorrhagic insult under background staphylococcus infections with cyclophosphan-induced immunosuppression was investigated. An increase in undirect and reserve bactericide activity of neutrophils, and reduced levels of middle-molecular circulation immune complex was observed in this model. High titer anti-brain antibodies detected in serum indicated the onset of autoimmune processes and proliferation of autoreactive clones of B-lymphocytes. Increase in spleen weight was also found here, collectively suggesting activated proliferation of spleens lymphoid cells or increased migration of immature lymphoid cells in spleen from bone marrow. Proliferation activation of main lymphoid cell populations was significantly depressed. It may have negative influences on early restoring period, facilitate bacterial and viral infections, and suppress autoaggregation. These results may serve as a base for future investigation of mechanisms of hemorrhagic insult development with infection process under cyclophosphan-induced immunosuppression.

Key words: *immunoreactivity, immunosuppression, insult, infection, lymphocyte*

Нейростероидный гормон витамин Д и эпилепсия

Краткое сообщение

КАЛУЕВ А.В.

Медицинская школа Университета Тампере, Тампере, Финляндия

В статье рассматриваются физиологические механизмы регуляции эпилептогенеза нейростероидным гормоном витамином Д, и обсуждаются недавние данные (Kalueff A.V. et al., 2005) об антисудорожных эффектах витамина Д у мышей.
Ключевые слова: *витамин Д, эпилепсия, мыши*

Витамин Д (кальциферол) — важный секо-стероидный гормон, регулирующий в организме минеральный гомеостаз, клеточную дифференцировку и пролиферацию. Он синтезируется в коже при фотолизе 7-дегидрохолестерола как гормон, либо поступает в организм с пищей, как витамин. Система биоактивации витамина Д заключается в двойном гидроксилировании (в печени и почках), с образованием вначале 25-гидроксивитамина Д (25-Д, кальцидиола), а затем — 1,25-дигидроксивитамина Д (1,25-Д, кальцитриола). 1,25-Д является основной активной формой витамина Д, тогда как 25-Д неактивен и выполняет роль переносчика в кровотоке. Как и другие стероиды, витамин Д связывается с ядерными рецепторами (VDR), представляющими типичные лиганд-активируемые транскрипционные факторы. Кроме того, существование мембранных рецепторов витамина Д (VDRm) было показано в ряде тканей [3].

Сравнительно недавно ферменты биосинтеза и катаболизма витамина Д были обнаружены в мозге, который также содержит VDR и VDRm. Таким образом, нервная система представляет собой мишень для действия витамина Д, позволяя рассматривать данный гормон как нейро-активный стероид или нейростероид. Наряду с 25-Д, 1,25-Д и их рецепторы составляют нейроэндокринную систему витамина Д. Витамин Д и особенно 1,25-Д играет целый ряд важных функций в мозге, включая нейропротекцию, экспрессию цитокинов и нейротрофинов, регуляцию кальциевого метаболизма, нейроиммуносупрессию и др. [3].

В настоящее время существует большое количество клинических данных, связывающих витамин Д и эпилепсию [1—5]. Гиповитаминоз Д и сопутствующая ему гипокальцемия часто сопровождаются судорогами, которые корректируются терапией витамином Д, в том числе и на фоне неизменного уровня кальция. Более того, судороги являются клиническими симптомами рахита, связанного с врожденными или диетическими дисфункциями витамина Д или мутациями VDR. Все вместе это позволяет говорить об эффективности "дополнительной" антисудорожной терапии витамином Д, а также обсуждать возможность его антиэпилептических эффектов. Важно также отметить, что хроническое применение антиэпилептиков сопровождается снижением уровня кальция и витамина Д, что может вызывать "парадоксальные" вторичные судороги у пациентов, лишь усугубляющиеся по мере "основной" антиэпилептической терапии. В этом случае применение витамина Д является эффективным терапевтическим средством, позволяющим существенно скорректировать терапию данной патологии ЦНС.

Экспериментальные данные показывают, что витамин Д (1,25-Д) сам по себе является эффективным антиэпилептическим препаратом. В пионерских работах Сигела и др. [5] на крысах было показано, что введение 1,25-Д системно или в мозг приводит к быстрому повышению судорожного порога и снижению судорожной активности при судорогах, вызванных электростимуляцией гиппокампа. Данные эффекты возникали 5—10 мин после введения 1,25-Д и продолжались как минимум 30 мин и 3 ч после введения внутривенно и в мозг, соответственно.

В наших недавних работах [4] в модели коразоловых судорог (70 мг/кг в.б.) у мышей было показано, что антиэпилептические эффекты 33 мкг 1,25-Д, введенного подкожно, проявляются к 40-й минуте после введения, и становятся достаточно слабыми уже 3 ч после введения. Основными эффектами препарата в данной модели были:

1) увеличение латенции (хвост Штраубе, оро-фациальные судороги, летальность);

2) снижение длительности клонико-тонических судорог;

3) процент летальности.

Способность снижать интенсивность коразоловых судорог отсутствовала 6, 12 и 24 ч после введения [4]. Как свидетельствуют данные атомно-абсорбционной спектроскопии, данные эффекты не были опосредованы достоверным изменением уровня кальция в крови (2,3—2,7 мМ/л), и поэтому не могут являться результатом кальцемических эффектов 1,25-Д. В целом, временная динамика указанных эффектов исключает более медленный геномный характер действия витамина Д, и указывает на быстрые "стероидные" эффекты 1,25-Д, не опосредованные VDR.

В другой серии опытов, нами исследовалась судорожная готовность у мутантных мышей, экспрессирующих нефункциональные "укороченные" VDR (лишенные ДНК-связывающего домена рецептора, отвечающего за модуляцию экспрессии витамин Д-чувствительных генов [Kalueff et al., 2005, Neurosci. Lett., in press]). Данные мутанты являются удачным объектом для анализа молекулярных механизмов эффектов 1,25-Д, поскольку мутация VDR делает их нечувствительными к геномным эффектам витамина Д. Коррекция врожденной гипокальцемии у дан-

ных мышей при помощи специальной диеты позволила минимизировать гипокальцемический фактор в данной работе. В целом, мутантные мыши продемонстрировали повышенную судорожную активность по сравнению с контрольными мышами линии 129S1. На фоне коррекции гипокальцемии, эти данные указывают на важность VDR и геномных механизмов при эпилепсии. Хотя эти сведения, на первый взгляд, расходятся с данными о "быстрых" антиэпилептических эффектах 1,25-Д, полученные результаты указывают на важность как геномных, так и негеномных механизмов действия данного гормона при эпилепсии.

Дуальная природа самого витамина Д (с одной стороны, классического стероида с выраженным ядерным механизмом действия, с другой — одного из нейростероидов, для которых описаны многочисленные негеномные эффекты в ЦНС [3, 4]) позволяет допустить существование целого ряда перекрывающихся физиологических механизмов, благодаря которым витамин Д может быть вовлечен в механизмы патогенеза эпилепсии. В частности, с учетом важной роли нейропротекции при эпилепсии, сниженная нейропротекторная активность за счет нарушенной VDR-сигнализации 1,25-Д может быть фактором, обеспечивающим усиление проэпилептических механизмов у мышей-мутантов, а также может объяснить усиление судорог при длительном гиповитаминозе Д, особенно при врожденном рахите. Другие геномные эффекты 1,25-Д — модуляция метаболизма ацетилхолина и дофамина, а также экспрессии кальциевых каналов и кальций-связывающих белков также могут быть вовлечены в физиологические эффекты данного гормона при эпилепсии. С другой стороны, активация негеномных эффектов витамина Д может объяснить его антисудорожные эффекты в экспериментальных моделях и в клинике. Так, например, многие гормоны-нейростероиды взаимодействуют с ГАМК-А рецепторами, модулируя их активность. Как известно, ГАМКергическая система играет ведущую роль при эпилепсии (в том числе при ГАМК-литических коразоловых судорогах), и поэтому возможность ГАМКергичности нейростероидного действия 1,25-Д требует детального экспериментального изучения [4].

В целом витамин Д обладает антисудорожным действием как при длительной терапии, так и при однократном введении. В реализации данных эффектов, по-видимому, играют роль несколько механизмов как геномного, так и негеномного характера. С учетом вышеизложенного, следует отметить перспективность использования витамина Д и его аналогов при терапии эпилепсии, а также мониторинг статуса витамина Д при эпилепсии как одного из прогностических маркеров патогенеза. Наконец, следует отметить, что основная проблема с применением 1,25-Д заключается в кальцемичности данного препарата, что может привести к серьезным нежелательным последствиям. Поэтому среди наиболее перспективных направлений поиска новых антиэпилептических препаратов на основе нейроэндокринной системы витамина Д следует указать создание нетоксических малокальцемических синтетических аналогов витамина Д. В настоящее время известно более 1000 витамин Д-подобных лигандов, и исследование их активности в экспериментальных моделях эпилептогенеза и в клинике может привести к новым важным развитиям в области терапии эпилепсии.

Литература

1. Ali F.F., Al-Bustan M.A., Al-Busairi W.A., Al-Mulla F. Loss of seizure control due to anticonvulsant-induced hypocalcemia // Ann. Pharmacother. — 2004. — Vol. 38. — P. 1002—1004.

2. Christiansen C., Rorbro P., Sjo O. "Anticonvulsant" action of vitamin D in epileptic patiens? A controlled pilot study // Brit. Med. J. — 1974. — Vol. 2. — P. 258—259.

3. Kalueff A.V., Eremin K.O., Tuohimaa P. Mechanisms of neuroprotective action of vitamin D3 // Biokhim. — 2004. — Vol. 69. — P. 907—911.

4. Kalueff A.V., Minasyan A., Tuohimaa P. Anticonvulsant effects of 1,25-Dihydroxyvitamin D in chemically induced seizures in mice // Brain Res. Bull. — 2005. — Vol. 67. — 156—160.

5. Siegel A., Malkowitz L., Moscowitz M., Christakos S. Administration of 1,25-dihydroxyvitamin D3 results in the elevation of hippocampal seizure threshold levels in rats // Brain Res. — 1984. — Vol. 298. — P. 125—129.

Neurosteroid hormone vitamin D and epilepsy: Brief communication

KALUEFF A.V.

Medical School, University of Tampere, Tampere, Finland

Paper reviews evidence suggesting the role of neurosteroid hormone vitamin D in the regulation of epilepsy, and our recent data reporting anticonvulsant effects of vitamin D in mice (Kalueff A.V. et al., 2005).

Key words: *vitamin D, epilepsy, mice*

9-я Международная конференция по нейронаукам "Стресс и поведение"

16—19 мая 2005 г., Санкт-Петербург, Россия

16—19 мая 2005 г. в Санкт-Петербурге состоялась 9-я Международная междисциплинарная конференция по нейронаукам "Стресс и поведение", в работе которой приняли участие более 200 ученых из 24 стран мира. Конференция продолжила цикл международных научных форумов, организуемых Российским обществом биопсихиатрии. Конференция уже второй раз проходила в Санкт-Петербурге, и ее соорганизаторами выступили Институт экспериментальной медицины РАМН и Российское нейробиологическое общество.

С приветственным словом к участникам конференции обратились Председатель Оргкомитета А.В. Калуев (Финляндия), Президент Российского общества биопсихиатрии проф. О.Г. Сыропятов и Председатель Программного комитета проф. В.М. Клименко (Россия). Научная программа первого дня конференции в гостинице "Октябрьская" открылась пленарными лекциями проф. Дж. Фелдона (Швейцария) по экспериментальным моделям шизофрении, проф. И.П. Лапина (Россия) по нейропсихофармакологии нейрокинуренинов и проф. М.И. Агаджанова (Армения), академика-секретаря АМН Армении, по проблемам нейроиммунологии нейродегенеративных заболеваний ЦНС.

Работу конференции продолжил симпозиум по эпилепсии, открывая который, проф. С.А. Чепурнов (Россия) представил пленарный доклад о холинергических механизмах эпилептогенеза. В докладах участников симпозиума был рассмотрен широкий круг вопросов — от экспериментальных моделей до клинических (психиатрических) аспектов эпилепсии, а также особо подчеркнута роль молекулярных механизмов в патогенезе данного заболевания.

Далее работу первого дня конференции продолжил симпозиум по психофармакологии. Симпозиум открыл пленарный доклад А.В. Калуева (Финляндия), посвященный новой поведенческой модели тревоги и стресс-индуцированной мотосенсорной дезинтеграции. В ходе симпозиума его участниками был рассмотрен широкий спектр вопросов экспериментальной и клинической психофармакологии стресса. Программа первого дня конференции завершилась презентацией нового российского журнала "Нейронауки" (Москва) — официального печатного органа РОБП и РНО, издаваемого с мая 2005 г.

В рамках второго дня конференции 17 мая состоялся пленарный доклад академика АН Финляндии проф. Р. Наатанена (Финляндия), посвященный перспективам использования метода Mismatch Negativity при исследовании шизофрении. Далее работу конференции продолжил симпозиум "Сон и поведение", организованный Российским обществом по изучению сна.



Посещение делегацией участников конференции Физиологического отдела им. И.П. Павлова Института экспериментальной медицины РАМН

Научная программа второго дня конференции включала пленарные лекции д-ра Т. Стрекаловой (Германия) о поведенческих моделях ангедонии, и проф. Н. Сингевальда (Австрия) о новых поведенческих моделях тревоги. Далее состоялся научный симпозиум по экспериментальным моделям стресса, посвященный памяти проф. М.А. Дерягиной (под председательством проф. М. Минца (Израиль) и проф. Дж. Фелдона (Швейцария)). Во второй половине дня состоялся доклад д-ра А. Дергам (Испания), представившей аудитории Испанский психологический журнал.

18 мая конференция проходила в Институте экспериментальной медицины РАМН. От имени дирекции Института с приветственным словом обратился заместитель директора ИЭМ чл.-корр РАМН Н.С. Сапронов. Программу третьего дня конференции открывали пленарные лекции проф. М. Минца (Израиль) о роли вестибулярных дисфункций в патогенезе тревожности, и д-ра К. Калви (Канада) о перспективах применения атипических нейролептиков.

Далее работу конференции продолжил научный симпозиум по нейроиммунофизиологии. Открывая симпозиум, зав. Физиологическим отделом ИЭМ проф. В.М. Клименко (Россия) представил обстоятельный очерк об истории и основных направлениях современной иммунофизиологии. В работе симпозиума и дискуссии принял участие Президент АМН Армении проф. Л.Н. Мкртчян (Армения), подчеркнувший роль стрессорных факторов в нейроонкологии. По окончании симпозиума, состоялась объединенная постерная сессия, в ходе которой делегаты смогли ознакомиться со стендовыми докладами конференции.

В рамках программы третьего дня конференции состоялся симпозиум по истории нейронаук, проводимый в музее истории ИЭМ. В работе симпозиума приняли участие ведущие историки науки, проанализировавшие индивидуальные психологические особенности ряда крупных российских ученых — учеников И.П. Павлова. 18 мая также были организованы научные визиты делегатов конференции в музей Истории ИЭМ, а также мемориальный музей И.П. Павлова и Физиологический отдел ИЭМ (на фотографии). Во время работы конференции делегаты с интересом ознакомились с работой лабораторий и подразделений Института.

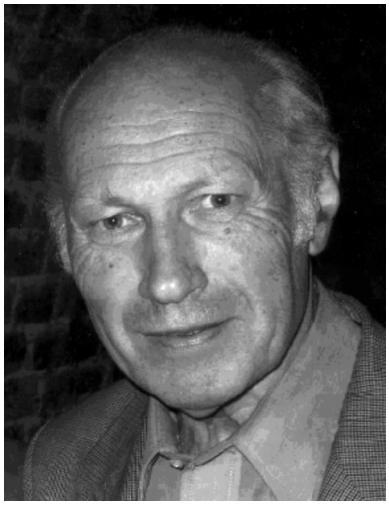
Итоговый день конференции (19 мая) открыли пленарные лекции проф. П. Туохимаа (Финляндия) о нейроэндокринной системе витамина Д, и проф. Е.Б. Лыскова (Швеция, Россия) о роли психосоматических факторов в стрессорном патогенезе ЦНС. Также состоялась специальная пленарная лекция РОБП, представленная Президентом Общества проф. Сыропятовым, на тему "Роль милдроната в терапии депрессий". Работу конференции завершил Междисциплинарный научный симпозиум по общим вопросам биологической психиатрии стресса.

Была отмечена необходимость дальнейшей интеграции биологических и медицинских нейронаучных дисциплин, а также важность активизации международных научных контактов в области биологической психиатрии стресса. Делегатам конференции, внесшим большой личный вклад в развитие научного международного научного сотрудничества — профессорам Р. Наатанену, Дж. Фелдону, И.П. Лапину, П. Туохимаа, М.И. Агаджанову и К. Калви — были вручены дипломы Почетных членов РОБП и РНО.

Почетные дипломы Оргкомитета Конференции были также вручены к.б.н. А.А. Варламову и В. Незговоровой (Россия), представившим лучшие доклады молодых ученых. 20 мая состоялся сателлитный симпозиум — 9-й международный коллоквиум по биологической психиатрии, в работе которого приняли участие ученые России, Беларуси, Украины, Великобритании, Швеции, Финляндии, Канады и Бельгии. Официально было объявлено о проведении 10-й юбилейной Международной междисциплинарной конференции "Стресс и поведение" 16—19 мая 2007 г. в Санкт-Петербурге (Россия).

Материалы конференции опубликованы в журнале "Психофармакология и биологическая наркология", 2005. — №2.

75 лет профессору Изяславу Петровичу Лапину



Исполнилось 75 лет Изяславу Петровичу Лапину — крупному российскому нейропсихофармакологу, доктору медицинских наук, профессору, врачу высшей категории, главному научному сотруднику Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института имени В.М. Бехтерева. Редакция журнала "Нейронауки" и коллеги сердечно поздравляют Изяслава Петровича с юбилеем!

И.П. Лапин родился в 1930 г. в Ленинграде. В 1953 г. с отличием окончил Первый Ленинградский медицинский институт им. И.П. Павлова. С именем И.П. Лапина связаны все исторические этапы и научные достижения в отечественной психофармакологии. Став научным руководителем первой в Советском Союзе лаборатории психофармакологии, организованной в 1960 г. в Ленинграде в Научно-исследовательском психоневрологическом институте им. В.М. Бехтерева, И.П. Лапин со своими единомышленниками вышел на первые рубежи этой, тогда еще совсем молодой науки, предопределив перспективное развитие многих ее направлений.

Разработка проф. И.П. Лапиным моноаминергической теории действия антидепрессантов на практике показала справедливость данного подхода, приведя в дальнейшем к появлению целого класса новых антидепрессантов — блокаторов обратного захвата серотонина.

Всестороннее глубокое изучение серотонинергических процессов ЦНС привело к закономерному открытию нейроактивности кинуренинов — "побочных" метаболитов триптофана. Пока на этом пути сделаны только первые шаги, и работы в этом направлении, на основании работ И.П. Лапина, ведутся во многих научных коллективах в мире.

Внедрение в практику психоневрологии оригинального отечественного препарата "Фенибут", получившего рождение в недрах лаборатории Изяслава Петровича, стало огромным подспорьем в работе врачей. Тысячи больных, принимающих этот препарат, не ведают, что он явился следствием работы коллектива, занимающегося пионерскими исследованиями в области изучения ГАМК-ергической медиации мозга.

Вне всякого сомнения, направление, связанное с исследованием психологических факторов фармакотерапии, приобретает большие потенциальные возможности благодаря разработкам И.П. Лапина и его классическим монографиям по проблеме взаимоотношения Личности и Лекарства. Внедрение сформулированных И.П. Лапиным принципов терапии приносит пользу не только больным, страдающим нервно-психическими расстройствами, но и иметь важное значение в реализации адекватных подходов фармакотерапии в целом.

Научной общественности России и коллегам за рубежом известна огромная эрудиция, остроумие и лекторский дар И.П. Лапина. Его научная работа получила широкое и заслуженное международное признание. Великолепно говорящий на нескольких языках, Изяслав Петрович достойно представляет Российскую психофармакологию на мировом уровне. Профессор И.П. Лапин награжден многими престижными научными наградами, а его многочисленные последователи и ученики плодотворно развивают намеченные им направления не только в России, но и за рубежом — в США, Англии, Эстонии и Италии. И.П. Лапин — член Всемирного общества биологической психиатрии, почетный член Британского общества психофармакологов, работал экспертом ВОЗ и Всемирной психиатрической ассоциации. В 2005 г. И.П. Лапин избран почетным членом Российского общества биопсихиатрии и Российского нейробиологического общества.

По приглашению ряда ведущих университетов, профессор И.П. Лапин многократно выступал с научными докладами и лекциями в Англии, Венгрии, Германии, Израиле, Италии, Польше, Франции и США. В 1990-х годах, по приглашению Правительства США, он плодотворно работал в Национальных Институтах здоровья (Бетесда, США). Профессор И.П. Лапин — автор ряда монографий и свыше трехсот статей по психофармакологии антидепрессантов, патогенезу депрессии, тревоги, алкоголизма и эпилепсии. По индексу цитирования научных работ, Международным институтом научной информации И.П. Лапин признан "классиком цитирования".

Поздравляя юбиляра, нельзя не сказать о гражданской позиции Изяслава Петровича, близкого друга и единомышленника академика А.Д. Сахарова.

Мы рады видеть И.П. Лапина как всегда энергичным, остроумным и полным творческих планов. Желаем Изяславу Петровичу крепкого здоровья и неиссякаемой творческой энергии еще долгие годы на благо родного Отечества и психофармакологии.

Редакция журнала, коллеги и друзья

Российское нейробиологическое общество (РНО)
The Russian Neuroscience Society (RNS)

Основные положения Устава общества

Российское нейробиологическое общество (РНО) — добровольное некоммерческое объединение специалистов в области нейронаук. Общество декларирует принципы свободы от какой-либо политической, религиозной, национальной и экономической тенденциозности и иных ограничений, неприемлемых по моральным соображениям или препятствующих свободному развитию научных знаний в области нейронаук и их внедрению в практику. Общество ставит перед собой следующие задачи:

- углубление знаний о нейронауках;
- распространение и популяризация знаний в области нейронаук; поддержка междисциплинарных и мульти-дисциплинарных подходов в области нейронаук;
- развитие взаимодействия между клиниками и нейробиологическими лабораториями;
- пропаганда естественнонаучных взглядов в области нейронаук, ограничение влияния в данной области псевдонаучных и ненаучных направлений;
- поддержка исследований, проводимых молодыми учеными;
- развитие сотрудничества отечественных специалистов с международными организациями, установление и поддержка научных связей и контактов между нейробиологами и психиатрами России и других стран, активное продвижение совместных исследовательских проектов и программ.

Общество объединяет российских исследователей, работающих в России и за рубежом, а также иностранных ученых, разделяющих цели и задачи Общества. Участие в работе Общества не зависит от членства и открыто для всех специалистов в области нейробиологии, психиатрии и психологии, разделяющих цели и задачи Общества. Членство открыто для всех исследователей с высшим образованием. Членство в Обществе — добровольное и бесплатное, и не может быть прекращено или приостановлено иначе чем на основании личного заявления члена Общества. Ассоциированными членами общества могут быть Российские и международные научные организации, работающие в области нейронаук, а также образовательные учреждения, профессиональные научные общества и объединения. Официальное ежегодное собрание Общества — Междисциплинарные научные конференции по нейронаукам. В ходе работы конференции проводится собрание членов общества, формируется Научный Совет общества, избираются Президент и Вице-президент общества. Научный совет Общества состоит из ведущих исследователей в области нейронаук (до 30 чел). Число иностранных членов Совета не должно превышать трети от общего числа членов Совета. Президент и Вице-президент Общества избираются из числа членов РНО и координируют работу Общества в период между конференциями РОН.

Приглашаем Вас и Ваших коллег принять участие в работе Общества и стать членами нашей научной организации.

http://russ-neurosci-soc.narod.ru/index.html;

e-mail: rsbp@mail.ru

Российское общество биопсихиатрии (РОБП)
The Russian Society for BioPsychiatry (RSBP)

Российское общество биопсихиатрии (РОБП) — добровольное некоммерческое объединение специалистов в области изучения биологических механизмов и процессов, лежащих в основе психических патологий. Общество декларирует принципы свободы от какой-либо политической, религиозной, национальной и экономической тенденциозности и иных ограничений, неприемлемых по моральным соображениям или препятствующих свободному развитию научных знаний в области биологической психиатрии и их внедрению в практику.

Общество ставит перед собой следующие задачи:

- углубление знаний о биологических механизмах, лежащих в основе психопатологий;
- распространение и популяризация знаний в области биологической психиатрии; поддержка междисциплинарных и мультидисциплинарных подходов в области биологической психиатрии;
- развитие взаимодействия между клиниками и нейробиологическими лабораториями;
- пропаганда естественнонаучных взглядов в области биологической психиатрии, ограничение влияния в данной области псевдонаучных и ненаучных направлений;
- поддержка исследований, проводимых молодыми учеными;
- развитие сотрудничества отечественных специалистов с международными организациями, установление и поддержка научных связей и контактов между нейробиологами и психиатрами России и других стран, активное продвижение совместных исследовательских проектов и программ.

Общество объединяет российских исследователей, работающих в России и за рубежом, а также иностранных ученых, разделяющих цели и задачи Общества. Участие в работе Общества не зависит от членства и открыто для всех специалистов в области нейробиологии, психиатрии и психологии, разделяющих цели и задачи Общества. Членство открыто для всех исследователей с высшим образованием в области биомедицинских наук. Членство в Обществе — добровольное и бесплатное, и не может быть прекращено или приостановлено иначе чем на основании личного заявления члена Общества. Ассоциированными членами общества могут быть Российские и международные научные организации, работающие в области биологической психиатрии, а также образовательные учреждения, профессиональные научные общества и объединения. Российское нейробиологическое общество (РНО) является ассоциированным членом РОБП. РОБП является ассоциированным членом РНО. Официальное ежегодное собрание Общества — Междисциплинарные Региональные научные конференции по биологической психиатрии. Страничка Общества в Интернете — http://brain.bio.msu.ru/cpbr7/robp.htm

Календарь конференций

10-я Междисциплинарная международная конференция по нейронаукам "СТРЕСС И ПОВЕДЕНИЕ" 16—19 мая 2007 года, Санкт-Петербург, Россия

10-th Multidisciplinary International Jubilee Neuroscience Conference "Stress and Behavior", St-Petersburg, Russia, May 16—19, 2007

http://rus-neuroscience-soc.bm-science.com/

E-mail: biopsych-2007@mail.ru

International Conference Organizing Committee:

Conference Chair:
Dr. Allan V. Kalueff, PhD (Washington, USA)
Program Committee Chair:
Prof. Oleg G. Syropiatov, MD, PhD (Kiev, Ukraine)
Scientific Committee Chair:
Prof. Viktor M. Klimenko, MD, PhD (St Petersburg, Russia)
Conference Secretary-General:
Natalia A. Zinevythch (Washington, USA)

- *7th Meeting of the European Association for NeuroOncology (EANO) 14—17 September, 2006, Vienna, Austria. www.medacad.org/eano2006*
- *Clobal College of Neuroprotection and NeuroRegeneration (GCNN) Upplasa, Sweden. 1—3 March 2006. www.gcnpnr.org*
- *European Federation of NeuroPsychiatry Annual Congress. Lisbon, Portugal. 23—25 November 2006. www.efnp.org*
- *4th Regional Congress of ISPNE for Eastern and Central Europe "Stress and psychoendocrine changes across the life cycles". Vilnus, Lithuania, 15—17 June 2006. http://www.biological-psychiatry.lt/ispne/*
- *14th Congress of Psychiatry "New perspectives of treatment in psychiatry" of the European Association of Psychiatrists. Nice, France, March 4—8, 2006. www.kenes.com/aep2006*
- *Asia-Pacific Regional CINP Meeting: Neuro-Psychopharmacology: Challenging for Better Health. 14—17 March, 2006. Pattaya, Thailand. www.sc.mahidol.ac.th/cinp2006thailand*
- *International Conference on Mood Disorders. 30 March—1 April, 2006. Istanbul, Turkey. www.moodistanbul.org*
- *8th Congress of the European Federation of Sexology, Prague, Czechia, 4—8 June, 2006. www.efs2006.cz*
- *6th International Congress of Neuropsychiatry. Sydney, Australia, 10—14 September 2006. www.inacongress2006.com*
- *Second International WFSBP Congress of Biological Psychiatry. 17—21 April 2007, Santiago, Chile. www.wfsbp.org*
- *International Congress of the World Psychiatric Association. Melbourn, Australia, November 28—December 2, 2007. www.wpa2007melbourne.com*
- *17th International Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders. Amsterdam, Netherlands, 9—13 December 2007. Www.parkinson2007.de*

Правила оформления статей в журнал "Нейронауки"

К публикации принимаются теоретические и обзорные статьи, результаты завершенных оригинальных исследований, краткие сообщения, информация о съездах и конференциях, рецензии на книги и письма к редактору. Присланные материалы рецензируются. Не допускается направление статей, которые уже напечатаны в других изданиях или посланы для напечатания в другие издательства.

1. Общие требования к оформлению статей

Статьи должны быть написаны на русском языке и представлены в формате любой версии текстового редактора Microsoft Word for Windows (e-mail: rsbp@mail.ru). В конце статьи должны быть полностью указаны фамилия, имя, отчество, полный почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты автора, осуществляющего связь с редакцией. Печатать следует на одной стороне листа формата А4 через 2 интервала шрифтом Times New Roman, 12 пунктов без переносов и выравнивания по правому краю. Отступ слева для новой строки не обязателен; при этом недопустимо выставлять его при помощи клавиши Tab или нескольких пробелов (можно использовать формат абзаца). Все поля страницы должны быть не менее 3 см, нумерация приводится внизу по центру. Общий объем рукописи, включая аннотацию, список литературы, таблицы, рисунки и подписи под рисунками, не должен превышать для оригинальных статей 16 страниц, для обзорных и теоретических 32 страницы, кратких сообщений 8 страниц. Число таблиц и число рисунков не должно быть более пяти каждое. Размеры рисунков и таблиц не должны превышать одной страницы формата А4. Статьи большего объема могут быть опубликованы в исключительных случаях по решению редакционной коллегии.

2. Структура статьи

1) Название статьи, напечатанное строчными буквами без разрядки и выделения.

2) Фамилия автора(ов), инициалы, ученые степени автора(ов), занимаемые им(ими) должности.

3) Полное название учреждения (учреждений) и его (их) адрес, включая факс и адрес электронной почты. Отметить надстрочными арабскими цифрами соответствие учреждений, в которых работают авторы.

4) Аннотация (не более 0,5 стр.).

5) Ключевые слова (не более 5).

6) Экспериментальные оригинальные статьи должны иметь разделы: *Введение*, *Материалы и методы*, *Результаты*, *Обсуждение* (могут быть объединены), *Заключение* (*Выводы*).

7) Теоретические и обзорные статьи могут иметь иные подразделы.

8) Краткие сообщения печатаются без подразделения статьи на части.

9) В конце текста статьи могут быть выражены признательность отдельным лицам и (или) научным или иным фондам и организациям.

10) После текста статьи приводится *Список литературы.*

11) На отдельной странице приводятся *Подписи к рисункам* с указанием названия статьи и авторов.

12) Каждая таблица печатается на отдельном листе.

13) На отдельной странице на английском языке приводятся название статьи, латинскими буквами фамилия (фамилии) и инициалы автора(ов), название учреждения, его адрес, включая факс и адрес электронной почты, перевод на английском языке аннотации статьи, озаглавленный как Summary (не более 0,5 стр.).

3. Разделы, подзаголовки, формулы

Названия разделов печатаются заглавными буквами на отдельной строке. Подзаголовки внутри разделов также печатаются на отдельной строке. Не следует выделять фрагменты текста (такие, как названия статьи, разделов, подразделов, таблиц) ПРОПИСНЫМИ БУКВАМИ. Для выделения заголовков разделов рекомендуется использовать **жирный шрифт**, для подзаголовков — ***жирный курсив***, однако допускается и обычный шрифт. После названия статьи, заголовков разделов, подразделов, таблиц точка не ставится.На левом поле по тексту статьи указывается место расположения рисунков и таблиц. Сложные математические формулы печатаются на отдельной строке от руки разборчиво. Формулы нумеруются справа в круглых скобках в случае ссылок на них по ходу текста статьи.

В десятичных дробных числах целая часть отделяется от дробной через запятую (например: $P<0,001$). Печатать десятичные дроби через точку не следует.

4. Рисунки

Данные рисунков не должны повторять материалы таблиц. Рисунки должны быть четкими с минимальным количеством обозначений. Детали на рисунках обозначаются арабскими цифрами либо русскими буквами, которые расшифровываются в подрисуночных подписях. Иллюстрации (схемы, чертежи, графики и т.д.) направляются в редакцию в электронном виде в одном файле вместе с текстом статьи. В исключительных случаях Редакция может запросить оригиналы иллюстраций. Они присылаются в двух экземплярах, фотографии в трех. Первый экземпляр фотографий не должен содержать никаких пометок на лицевой стороне, а на двух других наносятся все обозначения тушью. На обороте фотографий простым карандашом указываются название статьи и фамилия первого автора, порядковый номер рисунка, его верх и низ. Фотографии должны быть вложены в отдельный конверт. На остальных иллюстрациях на лицевой стороне (на полях) указывается номер рисунка, название статьи и фамилия первого автора. В подписях к микрофотографиям необходимо указать увеличение.

В дополнение к статье можно присылать оригиналы рисунков в электронном виде, в отдельных файлах формата: JPEG, TIFF, PDF, CDR (11), PPT, а также в формате Excel (для диаграмм и графиков). В этом случае качество иллюстраций будет выше.

5. Литература

Цитируемая литература приводится в алфавитном порядке (вначале на русском языке). Не допускаются ссылки на неопубликованные работы, материалы конференций. В тексте номер ссылки заключен в квадратные скобки и соответствует нумерации в списке литературы. Для журнальных статей приводятся фамилия и инициалы авторов, название статьи, название журнала, год, том, номер и страницы.

Пример: *Anderson D., Francis A.J., Coldbert P. et al. Chromosome aberrations (CA), sister-chromatid exchanges (SCE) and mitogen-induced blastogenesis in cultured peripheral lymphocytes from 48 control individuals sampled 8 times over 2 years // Mutat. Res. — 1991. — Vol. 12., №4 — P. 467—476).*

Для книг фамилия и инициалы автора, название, место, издательство, год издания, число страниц.

Пример: *Макаров В.В. Наркология: Учебное пособие / Под ред. В.Н. Иванова. — М.: Медицина, 1999. — 250 с.).*

6. Прочие условия

Решение редактора журнала является окончательным. Редакция не вступает в дальнейшую переписку с авторами относительно отклоненных статей. Редакция оставляет за собой право редактировать текст при обнаружении технических или смысловых дефектов, а также возвращать статью автору для исправления. Датой поступления статьи считается день получения редакцией окончательного текста. Отклоненные статьи не возвращаются. Авторский гонорар не выплачивается.

Электронная почта редакции

rsbp@mail.ru (секретариат РОБП и РНО).

www: http://rus-neuroscience-soc.bm-science.com/

Подписные индексы

- по каталогу агентства Роспечать — 20125;
- по каталогу «Пресса России» — 20427.