

Главный редактор	Калуев А.В. к.б.н., PhD, 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
Ответственный секретарь	Сидоров П.И. д.м.н. проф. академик РАМН, ректор Северного государственного медицинского университета, Архангельск
Редакторы секций	Зиневич Н.А. Вашингтон, США
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 биофизиологии, 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(4)—2006

Содержание номера

Проблемы сомнологии

Ковальзон В.М.

*Стресс, эмоциональность и парадоксальный сон:
двадцать лет спустя*

Нейропсихофизиология

**Родыгина Ю.К., Сидоров П.И.,
Соловьев А.Г., Дерягина Л.Е.**

*Психодинамические параметры
сотрудников органов внутренних дел
в условиях профессиональной деятельности*

Биологическая психиатрия

Козловский В.Л., Прахье И.В.

*Стойкие нарушения поведения у мышей,
вызванные поочередными введениями
фенамина и галоперидола.*

Сенсорные системы

Макаренко А.Н., Григорьева Т.И., Калуев А.В.

*Морфо-функциональные особенности
организации обонятельного анализатора
и проблема аксонального транспорта веществ*

Нейрохимия и нейрогенетика поведения

Калуев А.В.

*Лекция: Роль ГАМК
в патогенезе тревоги и депрессии —
нейрогенетика, нейрохимия и нейрофизиология*

Краткое сообщение

Горбунова А.В., Салиева Р.М.

*Биогенные амины центральной нервной системы:
действие нейротропина*

Российское нейробиологическое общество (РНО)

Российское общество биопсихиатрии (РОБП)

Календарь конференций

Правила оформления статей в журнал "Нейронауки"

Editorial Board

Editor-in-Chief

Allan V. Kalueff

PhD, 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

Washington (USA)

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. Verbitsky

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. Kyrilenko

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(4)—2005

Content

Kovalzon V.M.

Stress, emotionality and paradoxical sleep: twenty years later

Neuropsychophysiology

**Rodygina Yu.K., Sidorov P.I.,
Soloviev A.G., Deryagina L.E.**

*Psychodynamic parameters of employees
of agencies of ministry of interior depend
on conditions of their professional activity*

Kozlovsky V.L., Prakhie I.B.

*Persistent behavioral disorders in mice
caused by alternating injections of amphetamine and haloperidol*

Makarenko A.N., Grigorieva T.I., Kalueff A.V.

*Morpho-functional aspects of brain olfactory pathways
and axonal transport*

Kalueff A.V.

*Role of central GABA in anxiety and depression pathogenesis:
neurogenetics, neurochemistry and brain circuitry (Lecture)*

Gorbunova A.V., Salieva R.M.

Biogenic amines in brain: effect of neurotrophin

The Russian Neuroscience Society (RNS)

The Russian Society for BioPsychiatry (RSBP)

Calendar of events

Guidelines for Authors

Стресс, эмоциональность и парадоксальный сон: двадцать лет спустя*

КОВАЛЬЗОН В.М.

Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН, Москва, Россия

С целью изучения взаимосвязи между стрессом, эмоциональностью и парадоксальным сном 88 взрослых крыс-самцов были разделены на 9 групп. 1-я и 2-я группа были контрольными. Крыс 3-й группы в течение 4-х суток под ЭЭГ контролем пробуждали при каждом наступлении периода парадоксального сна с помощью прямого электрического раздражения ретикулярной формации (РФ) ствола токком, слегка надпороговым для пробуждения. Такая депривация снижала ежесуточную представленность парадоксального сна на 70%, а медленноволнового сна — на 10%. Группа 4 подвергалась частичному ограничению доступа к пище и воде. Группы 5 и 6 подвергались иммобилизационному и холодовому стрессу, соответственно. Группы 7, 8 и 9 подвергались 4-суточной экспозиции на малых, средних и больших островках, соответственно. Стресс оценивали по классической триаде Селье: весу надпочечников и тимуса и изъязвлению желудка. Эмоциональность тестировали в открытом поле и по самораздражению латерального гипоталамуса. После депривации методом раздражения РФ не отмечалось ни признаков стресса, ни нарушений поведения в тестах. Однако наблюдалось небольшое, но достоверное снижение веса надпочечников. Нарушений эмоционального поведения не отмечалось и у животных 5-й и 6-й групп, подвергавшихся стрессу. Только у животных, подвергавшихся экспозиции на островках, развитие выраженного стресса сочеталось со значительными изменениями эмоциональности.

Ключевые слова: стресс, эмоциональность, парадоксальный сон, крысы.

Введение

В конце 70-х — начале 80-х годов прошлого века автором настоящей статьи совместно с В.Л.Цибульским (ныне работающим в США) были проведены пионерские исследования взаимодействия стресса, эмоциональности и парадоксального сна [1, 8]. В то время широкое распространение получил способ лишения парадоксального сна на островках, окруженных водой (см. ссылки в [1, 8]), удачно названный покойным Ф.З.Меерсоном методом «стресса по Жуве». Действительно, указанная методика вызывает сильный стресс у животного вследствие ряда факторов, главный из которых, является, по-видимому, чисто эмоциональным. Это — страх животного упасть в воду, постоянно доминирующий над всеми другими мотивациями в период экспозиции на островке. Для того, чтобы разделить эффекты собственно лишения парадоксального сна и последствия стресса, контрольную группу животных помещали на островки большего диаметра. Считалось, что депривация парадоксального сна при этом значительно меньше, а стресс — примерно такой же, как на малом островке. Однако адекватность такого контроля представлялась сомнительной по ряду причин; в частности, при этом предполагалась независимость воздействия на организм животного собственно лишения парадоксального сна и стресса, что было отнюдь не очевидно [1, 8].

Несмотря на эти и другие возражения, поведенческий метод островков из-за простоты и доступности получил чрезвычайно широкое распространение и использовался в сотнях, если не тысячах работ. Было обнаружено, что пребывание животных (мышей, крыс, кошек) в течение нескольких суток на малых островках вызывает общее растормаживание эмоционально-мотивационного поведения (см. детали в [1, 8]) и нарушение воспроизведения ранее заученного навыка в тестах активного и пассивного

избегания. В частности, происходило повышение частоты самораздражения гипоталамуса, увеличение пробега и снижение уровня страха в тесте «открытого поля», усиление агрессивности (см. [1, 8]), нарушения обучения и запоминания [12]. Отсюда были сделаны далеко идущие выводы о роли парадоксального сна в процессах эмоционального уравнивания, регуляции мотивационного поведения, переработки информации мозгом, обучения, памяти, которые получили широкую известность (см. [1, 8]). В то же время ряд данных, полученных в экспериментах на животных, не укладывался в подобные представления. Мы попытались разобраться в этом вопросе, сопоставляя общепринятый метод малых площадок с более деликатным методом [1, 8], впервые примененным нами для продолжительной избирательной депривации парадоксального сна у крыс. В соответствие с этим методом, наступление парадоксального сна определялось по полиграмме. Пробуждение же достигалось с помощью прямого электрического раздражения ретикулярной формации среднего мозга (РФ). Стимуляция производилась через предварительно вживленные электроды током слегка надпороговой интенсивности. Контрольные группы крыс подвергались воздействию холодового или иммобилизационного стресса, ограничению доступа к пище и воде, т. е. тем факторам, которые все вместе оказывают влияние на подопытных животных в ходе экспозиции на малой площадке. Эмоциональность животных оценивали по их поведению в двух тестах, имеющих широкое распространение и хорошо изученных: «открытое поле» и самораздражение латерального гипоталамуса (ЛГ). Предполагалось, что такое экстенсивное исследование позволит с большей определенностью судить о взаимосвязи парадоксального сна со стрессом и эмоционально-мотивационным поведением.

* Исследования поддержаны программой Президиума РАН «Фундаментальные науки — медицине», а также грантом РГНФ №04-06-00242а.

Материалы и методы

Опыты были проведены на 88 взрослых крысах-самках линии Вистар массой около 300 г. Животные были разделены на девять групп таким образом, что крыс каждой последующей группы подвергали какому-либо новому воздействию в дополнение к предыдущим.

I. Интактный контроль.

II. Оперированный контроль.

III. Депривация парадоксального сна раздражением РФ. 11 предварительно оперированных крыс в течение четырех суток под непрерывным полиграфическим контролем (ЭЭГ новой коры и гиппокампа, ЭМГ) пробуждали при каждом наступлении парадоксального сна, унилатерально раздражая РФ слегка надпороговым током. Шесть крыс этой группы затем тестировали в «открытом поле» и забивали для определения стресса. Пять других животных ежедневно в течение 10–12 дней до депривации, во время 4-суточной депривации и в течение 10–20 дней после нее тестировали на самораздражение ЛГ.

IV. Ограничение доступа к пище и воде.

V. Имобилизационный стресс.

VI. Холодовой стресс.

VII. Пребывание в течение 4 суток на «большом» (диаметром 15 см) островке.

VIII. Пребывание в течение 4 суток на «среднем» (диаметром 11 см) островке.

IX. Пребывание в течение 4 суток на «малом» (диаметром 6,5 см) островке.

Определение стресса проводили морфологически по классической триаде Селье: весу надпочечников и тимуса и изъязвлению слизистой желудка. Для обучения и тестирования самораздражения ЛГ крыс помещали в камеру с педалью. Определяли зависимость частоты нажатий на педаль от силы раздражения ЛГ (3–7 В; 100 Гц; 0,1 мс; пачки по 0,25 с). Для измерения эмоциональности (двигательной активности и уровня страха) крыс помещали на 4 мин в «открытое поле» (диаметр 90 см, квадраты со стороной 10 см). Поведение оценивали по шести показателям: пробег — число пересеченных квадратов; стойки — число подъемов на задние лапы; отходы — число отходов от стенок поля к центру более чем на один квадрат; дефекации — число болюсов; уринации; умывания.

Результаты

Депривация парадоксального сна пробуждающим раздражением РФ

Во время депривации парадоксального сна с помощью стимуляции РФ суточная представленность (доля) медленноволнового сна снижалась на 10%, а парадоксального — на 70% по сравнению с фоном. Животным удавалось сохранить около 1/3 количества парадоксального сна за счет его дробления на короткие частые эпизоды длительностью от одной до нескольких секунд. Периоды активного бодрствования (преобладающие ночью, как в фоне), чередовались с периодами медленноволнового сна и нарастающими попытками перехода в парадоксальный сон. Число таких попыток и, соответственно, число вызываемых экспериментатором пробуждений постепенно нарастало ото дня ко дню. Происходило также постепенное повышение порога пробуждения (рис. 1). Никаких заметных нарушений общего состояния, внешнего вида и поведе-

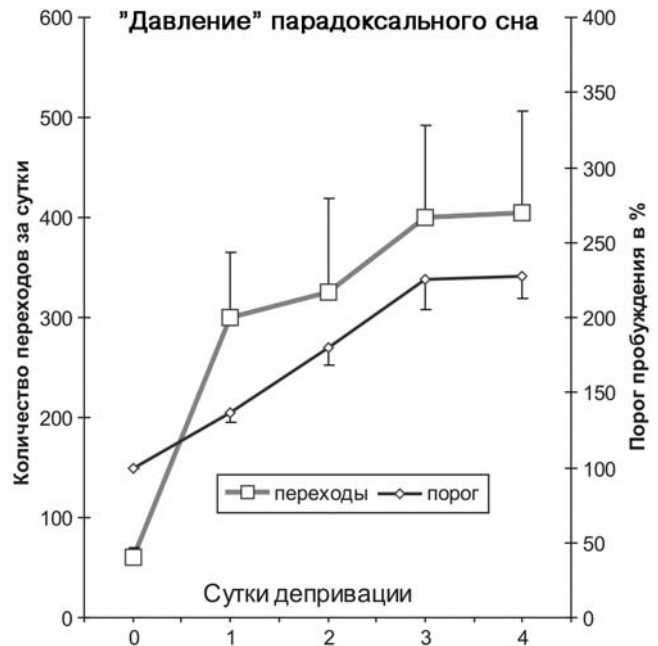


Рис. 1. Нарастание «давления» парадоксального сна в ходе 4-суточного его лишения с помощью прямого электрического раздражения РФ ствола мозга у 11 крыс. По оси абсцисс — сутки депривации; по оси ординат, слева — количество предотвращенных попыток животного перейти в парадоксальный сон, справа — порог пробуждения в %.

ния животных во время депривации не отмечалось. Масса тела сохраняла нормальный прирост (9 ± 4 г за 4 дня). Полиграфическая регистрация восстановительного сна в течение первых 30 ч после депривации выявила компенсаторное увеличение парадоксального сна в среднем на 50% по сравнению с фоном. Морфологический контроль показал, что кончики раздражающих электродов располагались в РФ рострального отдела среднего мозга в непосредственной близости от красного ядра и медиальной петли.

Измерение стресса по Селье

Пребывание на островках всех трех диаметров (группы VII, VIII и IX), а также воздействие имобилизации и холода (группы V и VI) вызывало сильный стресс у животных. Происходило значительное и достоверное увеличение веса надпочечников и уменьшение веса тимуса ($p < 0,01$; критерий U; рис. 2), а также патологические изменения эпителия желудка (образование язв). Развитие стресса сопровождалось снижением массы тела более чем на 10%. Депривация парадоксального сна методом раздражения РФ приводила к небольшому, но достоверному уменьшению веса надпочечников ($p < 0,05$) при тенденции к увеличению веса тимуса (рис. 2) и отсутствию язв желудка. Во время депривации масса тела возрастала, как у контрольных животных.

Тестирование в «открытом поле»

Главными параметрами поведения, измеряемые в «открытом поле», считаются пробег и дефекации. Мы подтвердили, что они адекватно отражают исследовательскую активность и эмоциональную реактивность (уровень страха), поскольку между ними и другими показателями были обнаружены достоверные корреляции. У крыс после пребывания на островках всех трех диаметров (группы

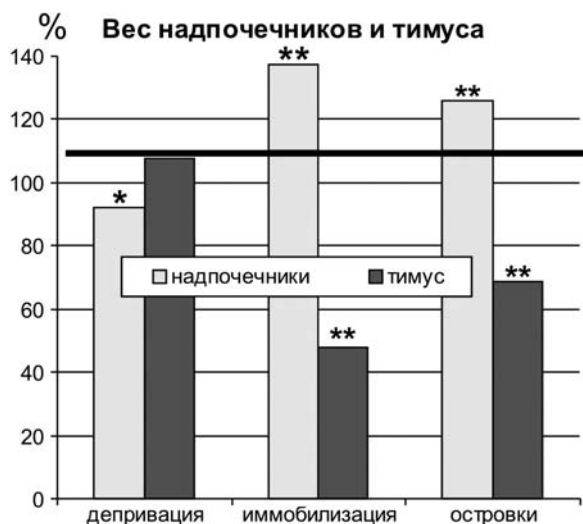


Рис. 2. Показатели стресса — вес надпочечников и вилочковой железы (тимуса) у 3 групп крыс. Слева: животные, подвергавшиеся депривации парадоксального сна методом раздражения РФ. В центре: животные, сидевших в течение 4 суток в тесных пеналах (иммобилизация). Справа: животные, сидевшие на малых островках. Сравнение с контролем (100%): * $p < 0,95$; ** $p < 0,99$ (критерий U).

VII, VIII и IX) происходило значительное снижение эмоциональной реактивности, или страха ($p < 0,01$) и повышалась исследовательская активность (достоверно у группы IX; $p < 0,01$) (рис. 3). У животных, подвергавшихся воздействию только стресс-факторов (группы V и VI), ни по одному из показателей не было обнаружено достоверных изменений поведения. Не отмечалось значимых сдвигов и у группы III, подвергавшейся депривации парадоксального сна методом раздражения РФ (рис. 2). Не обнаружено значимой корреляции между исследовательской активностью и весом надпочечников (уровнем стресса) среди всех групп крыс в целом ($r = 0,21$; $0,05 < p < 0,1$; $N = 69$).

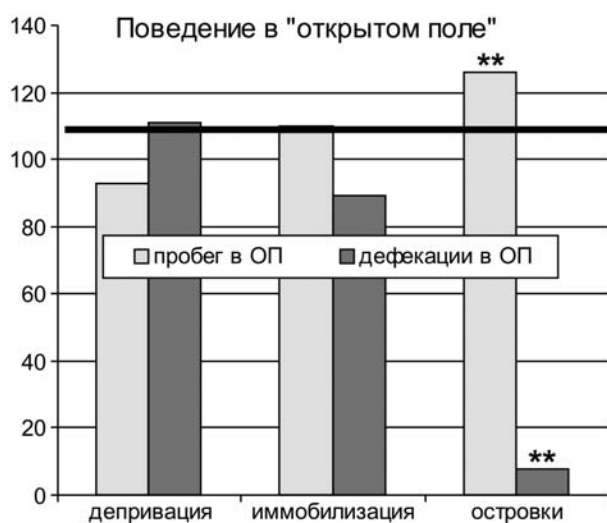


Рис. 3. Показатели поисковой активности (пробег) и страха (дефекация) при тестировании в "открытом поле" (ОП) крыс трех групп по сравнению с контролем. Обозначения — как на рис. 2.

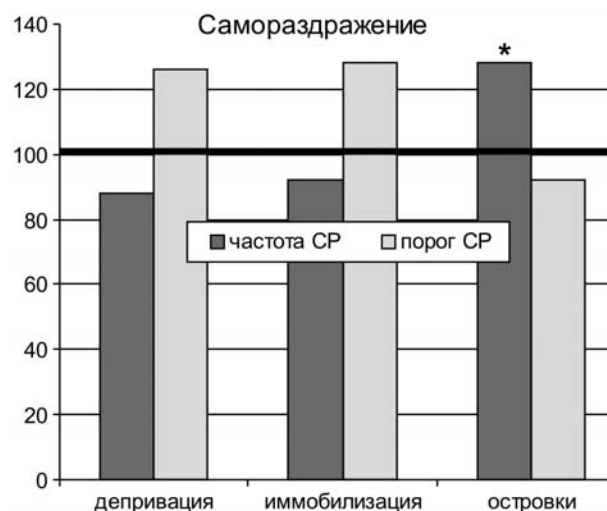


Рис. 4. Тестирование животных трех групп на самораздражение (СР). Обозначения — как на рис. 3.

Тестирование самораздражения

Частоту и порог реакции самораздражения ЛГ в ходе опытов сравнивали с фоновыми стабильными значениями, принятыми за 100%. Уже после первых суток пребывания крыс на малом островке (группа IX) происходило значительное повышение частоты самораздражения. Характеристики частоты самораздражения нарастали асимптотически с увеличением времени пребывания на площадке в среднем на 30%. Порог самораздражения не менялся, отмечалась лишь слабая тенденция к его снижению (рис. 4). В восстановительный период не наблюдалось полного восстановления частоты самораздражения. Эти изменения сохранялись весь период тестирования (до трех недель). Трех животных группы IX повторно подвергали процедуре пребывания на малых островках через 11 дней после окончания первой депривации этим методом. Однако повторная депривация не вызывала изменений характеристик самораздражения; они сохранялись неизменными и в восстановительном периоде. Холодовой и иммобилизационный стресс (группы VI и VII) не влиял достоверно на частоту и порог самораздражения. Депривация парадоксального сна методом раздражения РФ (группа III) не влияла на самораздражение. Повторная депривация методом малых площадок, проведенная через три недели после депривации методом раздражения РФ, не оказывала существенного влияния на частоту и порог самораздражения. Морфологический контроль показал, что кончики стимулирующих электродов располагались преимущественно в медиальной части латерального гипоталамуса, захватывая также точки, расположенные между сводом и маммилоталамическим пучком.

Обсуждение

Из представленных опытов следует несколько важных выводов.

1. Предложенный нами метод кратковременной (несколько суток) депривации парадоксального сна путём легких пробуждающих раздражений РФ ствола оказался

достаточно эффективным (рис. 1). Такая депривация снижала уровень активности системы стресса, что проявлялось в уменьшении веса надпочечников ($p < 0,05$) и в тенденции к увеличению тимуса (рис. 2). При этом ни поведение в «открытом поле», ни параметры самораздражения у крыс этой группы не отличались от контроля (рис. 3 и 4). Таким образом, можно было считать, что наконец-то поставлена точка в давнем споре о якобы «стрессорности» самой депривации сна.

2. Действие на подопытных крыс таких физических стрессоров, как иммобилизация или переохлаждение, вело к развитию выраженной стресс-реакции (рис. 2), но не изменяло существенно ни поведения в «открытом поле» (рис. 3), ни самораздражения ЛГ (рис. 4).

3. Животные, находившиеся на островках, демонстрировали развитие сильного стресса, увеличение исследовательской активности и выраженное снижение страха, повышение частоты самораздражения ЛГ (рис. 2—4). Иными словами, наблюдались увеличение эмоционально-позитивных и снижение эмоционально-негативных реакций.

Таким образом, депривация парадоксального сна, осуществленная двумя совершенно различными методами, приводила к различным, во многом даже противоположным последствиям. «Деликатный» метод раздражения РФ вызывал некоторое снижение уровня активности системы стресса при отсутствии явных изменений эмоционального поведения. Поведенческий же метод депривации на островках приводил к развитию сильного стресса, увеличению активности и резкому подавлению реакции страха в «открытом поле», к выраженному повышению частоты самораздражения. Отсюда ясно, что лишение парадоксального сна само по себе не могло являться причиной сдвига в эмоциональности крыс после пребывания на островке. К аналогичному выводу пришла группа голландских авторов, применившая оригинальный бесстрессорный метод для лишения парадоксального сна: помещение крыс на медленно раскачивающиеся маятникообразные качели [6, 9]). Впоследствии группа грузинских авторов, сопоставляя «мягкий» тактильный метод пробуждений с методом островков, пришла к аналогичным выводам относительно отсутствия эффектов депривации парадоксального сна на процессы обучения и памяти у экспериментальных животных [10—13].

Однако одних только физических стрессорных воздействий (иммобилизации или переохлаждения), как уже говорилось, также было недостаточно для возникновения признаков изменения эмоционального поведения. Следовательно, только сочетание депривации парадоксального сна с эмоциональным стрессом может оказать заметное влияние на последующую эмоциональность животных, выявляемую в тестах. Такой вывод согласуется с представлениями о важной роли парадоксального сна в поддержании устойчивости организма к эмоциональному стрессу [2]. Результаты наших опытов позволяли высказать предположение, что эта роль парадоксального сна может реализовываться через его участие в формировании базального уровня кортикостероидов [7]. Подобное предположение подтверждается снижением веса надпочечников (при тенденции к увеличению веса тимуса) вследствие лишения крыс парадоксального сна методом раздражения РФ в наших опытах. Исследования на человеке также показали, что кратковременное лишение пара-

доксального сна приводят к снижению уровня кортизола в крови [4]. И хотя взаимосвязь систем стресса и парадоксального сна остается недостаточно изученной, но, во всяком случае, известен целый ряд фактов в пользу ее существования. Так, пик содержания кортизола в крови человека приурочен к ранним утренним часам, когда наблюдается максимальная представленность парадоксального сна [3]. «Запуск» каждого периода парадоксального сна человека коррелирует с торможением секреции кортизола [5]. У депрессивных больных с повышенным уровнем кортикостероидов отмечается значительное снижение латентности первого периода парадоксального сна [14].

Заключение

Методика «стресса по Жуве» и ее модификации является исключительно удачной для моделирования острого эмоционального стресса у подопытных животных. Находящиеся на островках животные настолько боятся упасть в воду, что, после прекращения экспозиции, некоторое время, в соответствии с принципом «отдачи», уже «ничего не боятся» и остро нуждаются в положительных эмоциях. Это и проявляется в растормаживании поведения в открытом поле и повышении частоты самораздражения. Однако она совершенно непригодна для изучения эффектов депривации парадоксального (или всего) сна. В этих случаях применение метода «малых островков» и его модификаций [16, 17] дает трудно интерпретируемые результаты. Однако в последние годы исследования, которые, казалось, раз и навсегда «поставили крест» на использовании методики «стресса по Жуве» для изучения эффектов депривации парадоксального сна, стали подзабываться, и исследователи начали повторять старые ошибки. Поэтому нам показалось целесообразным вновь привлечь их внимание к этой проблеме.

В последние годы достигнут значительный прогресс в понимании взаимосвязи между механизмами эмоций, парадоксального сна и стресса. Показана важнейшая роль в этом таких образований гипоталамуса, как дорзомедиальное и медиальная часть паравентрикулярного околоводопроводного ядер, и участие недавно открытых пептидных медиаторов: галанина, орексина и меланин-концентрирующего гормона [15]. Изучение эффектов кратковременного лишения животных парадоксального сна на новом уровне с применением адекватных «мягких» методов пробуждения представляет в этой связи исключительный интерес не только для сомнологии, но и для всего комплекса нейронаук в целом.

Список литературы

1. Ковальзон В.М., Цибульский В.Л. Депривация парадоксального сна, стресс и эмоциональность у крыс // Журн. ВНД им. И.П. Павлова. — 1985. — Т. 35, №1. — С. 117—124.
2. Ротенберг В.С., Ковальзон В.М., Цибульский В.Л. Парадоксальный сон — защита от стресса? // Наука в СССР. — 1986. — №2. — С. 45—51.
3. Branderberger G. Episodic hormone release in relation to REM sleep // J. Sleep Res. — 1993. — Vol. 2, N 4. — P. 193—198.
4. Fehm H.L., Born J. Interactions between the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) system and sleep in humans // Sleep '90 / Ed. J.Horne. — Bochum: Pontenagel Press, 1990. — P. 379—383.
5. Follenius M., Branderberger G., Bandesapt J.J. et al. Nocturnal cortisol release in relation to sleep structure // Sleep. — 1992. — Vol. 15, N 1. — P. 21—27.
6. Hulzen Z.J.M. van. Paradoxical sleep deprivation and information processing in the rat. — Meppel: Krips, 1986. — 127 p.

7. Kalsbeek A., Palm I.F., Fleur S.E. la, Bulis R.M. Circadian control of hormonal rhythms: important roles for suprachiasmatic nucleus efferents and the autonomic nervous system // Sleep-wake research in the Netherlands / Eds. A.L. van Bommel et al. — Maastricht: Dutch Society for sleep-wake research, 1999. — Vol. 10. — P. 25–36.
8. Kovalzon V.M., Tsubulsky V.L. REM-sleep deprivation, stress and emotional behavior in rats // Behav. Brain Res. — 1984. — Vol. 14, N 3. — P. 235–245.
9. Luijcklaar G. van. Paradoxical sleep: deprivation studies revisited. Meppel: Krips, 1986. — 108 p.
10. Lortkipanidze N., Oniani T. et al. Comparative studies of PGO-deprivation and REM-deprivation of paradoxical sleep on the structure of cats sleep-wakefulness cycle // Neurobiology of Sleep-Wakefulness Cycle. — 2001. — Vol. 1, N 2. — P. 45–51.
11. Badridze I., Mgaloblishvili-Nemsadze M. et al. The structure of the sleep-wakefulness cycle during and after paradoxical sleep deprivation by the water tank method // Neurobiology of Sleep-Wakefulness Cycle. — 2001. — Vol. 1, N 1. — P. 32–44.
12. Oniani T., Lortkipanidze N. Effect of paradoxical sleep deprivation on the learning an memory // Neurobiology of sleep wakefulness cycle. — 2003. — Vol. 3, №1. — P. 9–43.
13. Maisuradze L., Lortkipanidze N. et al. Is selective and complete paradoxical sleep deprivation possible? // Neurobiology of Sleep-Wakefulness Cycle. — 2001. — Vol. 1, N 1. — P. 14–27.
14. Poland R.E., McCracken J.T., Lutchmansingh P., Tondo L. Relationship between REM sleep latency and nocturnal cortisol concentrations in depressed patients // J. Sleep Res. — 1992. — Vol. 1, N 1. — P. 54–57.
15. Saper C.B., Lu J., Chou T.C., Gooley J. The hypothalamic integrator for circadian rhythms // Trends in Neurosciences. — 2005. — Vol. 28, N 3. — P. 152–157.
16. Shaffery J.P., Sinton C.M., Bissette G. Rapid Eye Movement sleep deprivation modifies expression of long-term potentiation in visual cortex of immature rats // Neuroscience. — 2002. — Vol. 110, N 3. — P. 431–443.
17. Shinomiya K., Shigemoto Y., Okuma C. et al. Effects of long lasting hypnotics on sleep latency in rats placed on grid suspended over water // Europ. J. Pharmacol. — 2003. — Vol. 460. — P. 139–144.

Stress, emotionality and paradoxical sleep: twenty years later

KOVALZON V.M.

Severtsov Institute of Ecology and Evolution RAS, Moscow, Russia

88 adult male rats were divided into 9 groups. Group I and II served as controls. The rats of group III were repeatedly aroused during 4 days at the very onset of each paradoxical sleep period by direct MRF stimulation. This deprivation reduced the daily amount of paradoxical sleep by 70%, while the slow wave sleep was reduced by 10% only. In group IV, the animals were given food and water for one hour a day only. Groups V and VI were subjected to immobilization and cold stress, respectively. Groups VII, VIII and IX were deprived of paradoxical sleep on platforms of 15, 11 and 6.5 cm in diameter, respectively. Stress was estimated by the classical Selye's triad: weight of adrenals and thymus and gastric ulceration. Emotionality was measured in the open field and also by self-stimulation of the lateral hypothalamus. Neither emotional behaviour disturbances nor stress features were found after paradoxical sleep deprivation in the group III. Moreover, this deprivation induced a slight, though significant, reduction in adrenals weight. Also, no changes in emotional behaviour were noted in the stress-exposed group V and VI. Only the interplay between REM-sleep deprivation and stress on the platforms in groups VII, VIII and especially IX led to a considerable shift in emotionality.

Key words: stress, emotionality, REM sleep, rats

Психодинамические параметры сотрудников органов внутренних дел в условиях профессиональной деятельности

РОДЫГИНА Ю.К., СИДОРОВ П.И., СОЛОВЬЕВ А.Г., ДЕРЯГИНА Л.Е.

Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

Проведен анализ состояния психодинамических характеристик сотрудников различных подразделений органов внутренних дел на протяжении службы. Выявлено, что изучаемые параметры в целом находились в пределах нормы, но при этом имелись достоверные различия между профессиональными группами. С повышением стажа службы происходило повышение количества сохраняемой в памяти вербальной информации у сотрудников подразделений уголовного розыска, следственного отделения, участковых инспекторов, а у оперативных дежурных, наоборот, уменьшалось; нарастание умственного утомления, снижение уровня комбинаторики и силы возбуждения и торможения нервных процессов наблюдалось во всех исследуемых группах. Данные свидетельствуют о специфическом воздействии экстремальных факторов службы и открывают возможности прогнозирования психодинамических параметров сотрудников органов внутренних дел на протяжении служебной деятельности для целенаправленного профессионального отбора и своевременной психокоррекции и психопрофилактики.

Введение

Профессиональный психофизиологический отбор и периодический психофизиологический контроль сотрудников органов внутренних дел (ОВД) являются неотъемлемыми элементами кадрового обеспечения. Психическим процессам и функциям присущ значительный диапазон варьирования. Информация о психофизиологических особенностях человека, характеризующих его познавательную сферу, может, с одной стороны, способствовать дифференцированному подходу к оценке профессиональных возможностей личности, а с другой, — оценке и прогнозу специфики поведенческого реагирования в сложных ситуациях [2].

Соотношение силы, уравновешенности и подвижности нервных процессов определяют типологию ВНД индивида, которая, в свою очередь, является биологической основой и промежуточной переменной между воздействием социума и поведением человека. Эффективность профессиональной деятельности зависит от многих факторов, базисным среди которых можно считать психодинамические параметры человека. В связи с вышеизложенным, актуальной является оценка состояния и механизмов функционирования психических процессов и психодинамических параметров у сотрудников различных подразделений ОВД с позиции системного подхода к изучению трудовой деятельности.

Целью исследования было выявление особенностей психических процессов и психодинамических параметров сотрудников различных подразделений ОВД и механизмов их функционирования на протяжении службы.

Материалы и методы

Для достижения условий, максимально приближенных к профессиональной деятельности, исследование проводилось в районном ОВД г. Архангельска. Общий массив контингента обследованных сотрудников ОВД — лиц мужского пола — составил 223 чел.; средний возраст $27,39 \pm 1,19$ года. С учетом профессиональной деятельности выделены следующие группы:

1) патрульно-постовой службы (ППС) — 58 чел., средний возраст $26,96 \pm 0,77$ года, средний стаж службы $4,55 \pm 0,55$ года (основу деятельности составляет достижение общественной безопасности граждан от преступных посягательств, охрана правопорядка на улицах, объектах транспорта и в других общественных местах);

2) отдела уголовного розыска (ОУР) — 45 чел., средний возраст $27,05 \pm 1,04$ года, средний стаж службы $5,47 \pm 1,06$ года (профессиональная деятельность включает решение оперативно-тактических задач, организацию документирования преступных действий);

3) следственного отделения (СО) — 39 чел., средний возраст $25,30 \pm 1,22$ года, средний стаж службы $6,07 \pm 1,36$ года (в процессе профессиональной службы следователю приходится руководить следственно-оперативной группой на месте происшествия, принимать решения о возбуждении или отказе в возбуждении уголовных дел, документировать предварительное следствие);

4) участковые инспектора милиции (УИМ) — 41 чел., средний возраст $30,30 \pm 1,14$ года, средний стаж службы $5,48 \pm 1,09$ года (деятельность направлена на профилактическую работу с населением в целях предотвращения правонарушений и преступной деятельности);

5) оперативные дежурные (ОД) — 40 чел., средний возраст $36,66 \pm 1,53$ года, средний стаж службы $12,50 \pm 1,92$ года (диспетчерская деятельность связана с получением экстренных сообщений о преступлениях, стихийных бедствиях и других чрезвычайных происшествиях, с принятием решения, его реализацией и контролем исполнения [9]).

Для комплексного исследования особенностей психофизиологического статуса использована совокупность наиболее удобных, практичных и информативных методик: проба Шульте; "память на числа" [8]; "кривая запоминания"; "кубики Косса" Векслер-субтест №9 [1], методика Я. Стреляу в модификации Н.Н. Даниловой [7]. В зависимости от стажа службы профессиональные группы были разделены на подгруппы от 0,5 до 5 и от 5,5 до 10 лет. Обследование проводилось в утренние часы; лица, предъявлявшие жалобы на состояние здоровья, а также после ночного дежурства, из обследования исключались. Все полученные результаты под-

Параметры зрительной и слуховой памяти сотрудников различных подразделений органов внутренних дел (М±m)

Тест	Подразделения					
	ППС	ОУР	СО	УИМ	ОД	р, предъявления
	1	2	3	4	5	
Объем зрительной памяти (ед.)	5,74±0,34	6,29±0,41	5,84±0,60	5,03±0,32	5,16±0,51	p1-2*
Способности к запоминанию (количество слов)						
1 предъявление	6,85±0,25	7,70±0,30	7,1±0,33	7,9±0,20	7,3±0,43	1-2* 1-4*
2 предъявление	8,55±0,22	9,11±0,28	8,9±0,34	9,12±0,2	8,33±0,3	
3 предъявление	9,03±0,26	9,70±0,14	9,3±0,23	9,8±0,13	9,16±0,34	1-4*
4 предъявление	9,62±0,10	9,94±0,05	9,7±0,16	9,93±0,06	9,33±0,25	1-2* 1-4* 2-5**
5 предъявление	9,70±0,11	10,0±0	9,76±0,16	10,0±0	9,58±0,19	1-2* 2-5*
Примечание. * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$; здесь и далее — различия между группами: патрульно-постовой службы (ППС, 58 чел.); отдела уголовного розыска (ОУР, 45 чел.); следственного отделения (СО, 39 чел.); участковых инспекторов милиции (УИМ, 41 чел.); оперативных дежурных (ОД, 40 чел.)						

вергались комплексной статистической обработке (t-критерий Стьюдента) с использованием пакета прикладных программ [3].

Результаты и их обсуждение

Первым этапом исследования была оценка параметров зрительной и слуховой памяти сотрудников различных подразделений ОВД (табл. 1). Объем кратковременной зрительной памяти сотрудников милиции, имеющих различные специальности, в среднем составил $5,61 \pm 0,43$ у.ед., максимальный результат по этому параметру показали ОУР, а минимальный — УИМ. Однако статистически значимые различия выявлены лишь между группами ОУР и ППС ($p<0,05$).

Способность к запоминанию вербальной информации достоверно различалась у разных профессиональных групп. Так, сотрудники УИМ на первых трех этапах предъявления мате-

риала для запоминания показали максимальный результат среди всех групп, а на последних пробах лучшие результаты оказались у сотрудников ОУР, тогда как группы ОД, ППС и СО статистически достоверно демонстрировали обратную картину. Количество значимых отличий между группами возрастало на последних этапах предъявления теста, что свидетельствует об информативной значимости конечных результатов процесса запоминания среди различных профессиональных подразделений ОВД. Исследование концентрации и устойчивости внимания с использованием пробы Шульте показало, что в основном у представителей обследуемых групп показатели скорости выполнения пробы оставались в пределах нормативного разброса и были статистически неразличимыми. Исключение составила профессиональная группа СО, где обнаружилось отклонение от нормативных значений на 4-й пробе ($55,15 \pm 7,18$ с, $p<0,05$ по сравнению с группой ОУР).

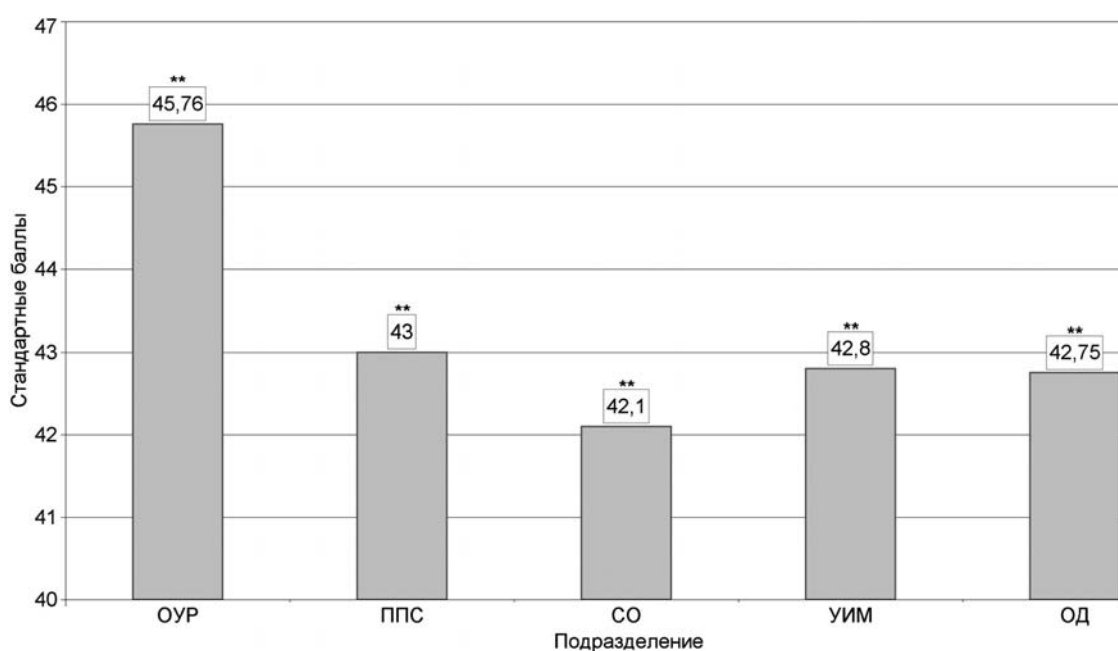


Рис. 1. Уровень комбинаторных способностей сотрудников подразделений органов внутренних дел (по тесту Векслера): различия достоверны по сравнению с группой ОУР при ** — $p<0,01$ (обозначения см. в примечании к табл. 1)

Параметры психических процессов сотрудников различных подразделений органов внутренних дел в зависимости от стажа службы, ($M \pm m$)

Тест	Подразделение, стаж (лет)									
	ППС		ОУР		СО		УИМ		ОД	
	0,5-5	5,5-10	0,5-5	5,5-10	0,5-5	5,5-10	0,5-5	5,5-10	0,5-5	5,5-10
Способность к запоминанию (слова)										
1-е предъявление	7,0 $\pm$ 0,37	6,40 $\pm$ 0,37*	7,27 $\pm$ 0,40	8,12 $\pm$ 0,35*	7,25 $\pm$ 0,45	6,57 $\pm$ 0,48*	7,88 $\pm$ 0,42	8,0 $\pm$ 0,43	7,71 $\pm$ 0,52	7,33 $\pm$ 0,43
5-е предъявление	9,64 $\pm$ 0,16	9,80 $\pm$ 0,2	10,0 $\pm$ 0	10,0 $\pm$ 0	9,62 $\pm$ 0,26	10,0 $\pm$ 0*	10,0 $\pm$ 0	10,0 $\pm$ 0	9,85 $\pm$ 0,14	9,58 $\pm$ 0,19*
Объем зрительной памяти, у.е.	5,92 $\pm$ 0,50	5,10 $\pm$ 0,56*	6,81 $\pm$ 0,48	5,75 $\pm$ 0,67*	5,62 $\pm$ 0,73	5,71 $\pm$ 0,86	4,72 $\pm$ 0,31	5,42 $\pm$ 0,61*	5,28 $\pm$ 0,86	5,16 $\pm$ 0,51
Проба Шульте										
Общая эффективность, с	39,54 $\pm$ 2,14	36,54 $\pm$ 2,61*	37,47 $\pm$ 3,77	38,71 $\pm$ 3,62	40,77 $\pm$ 4,16	43,2 $\pm$ 6,28	38,12 $\pm$ 3,17	40,73 $\pm$ 2,9*	33,16 $\pm$ 3,27	41,95 $\pm$ 3,26**
Примечание. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ — различия между подгруппами по стажу (обозначения см. в примечании к табл. 1)										

Однако сравнительный анализ показателя общей эффективности работы (как среднего арифметического показателей выполнения по пяти пробам) выявил достоверные различия между группами. Быстрее прочих выполняли задания на внимание сотрудники ОУР, затем — УИМ и ППС, а у групп СО и ОД лучшее время выполнения задания было практически одинаковым ($p < 0,05$ по сравнению с группами ОУР и УИМ).

Выявлено 3 варианта динамики умственной работоспособности (по пробе Шульте) в изучаемых группах:

- нормостенический (наблюдался среди ОУР, ППС, УИМ);
- гиперстенический (СО);
- гипостенический (ОД).

Показатели субтеста №9 теста Векслера (кубики Кооса) выявили существенные достоверные различия по таким признакам, как особенности наглядно-действенного мышления и комбинаторные способности интеллекта (рис. 1). Наилучшая оценка в стандартных баллах с максимальным отрывом от других групп ($p < 0,01$) была получена сотрудниками ОУР, далее следовали группы ППС,

УИМ, а самые низкие баллы при тестировании на интеллект отмечались у сотрудников ОД и СО.

Таким образом, параметры психических процессов сотрудников различных подразделений милиции имеют характерные особенности, при этом из общей выборки можно выделить профессиональные группы, статистически достоверно отличающиеся более высокими показателями высших психических функций (ОУР) и со сравнительно низкими параметрами памяти, внимания и мышления (ОД).

Представлялось важным исследовать, каким образом на протяжении службы в том или ином подразделении изменялись психофизиологические параметры сотрудников (табл. 2). Общий анализ данных показал, что существуют статистически достоверные различия между группами с разным сроком службы. Так, с повышением стажа службы сократился объем зрительной памяти у ППС и ОУР, тогда как у УИМ, наоборот, увеличился. Способность к запоминанию вербальной информации со стажем службы также менялась. У ППС на протяжении службы выявлено сокращение первичного объема запоминания ($p < 0,05$) с тенденцией к снижению конечных результатов. Напротив, сотрудники

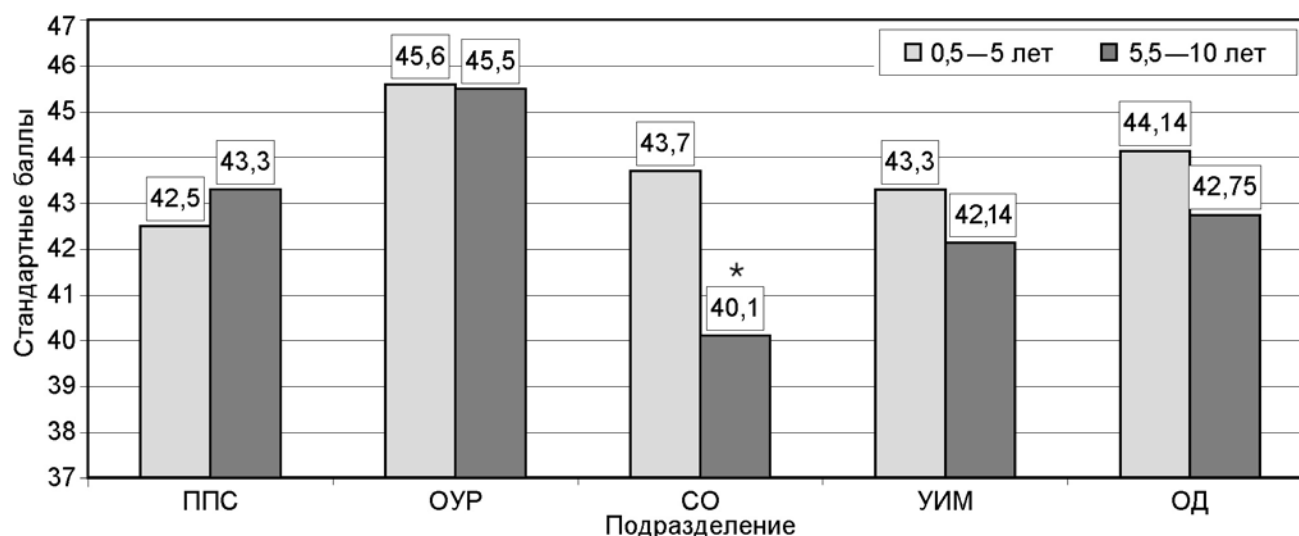


Рис. 2. Уровень комбинаторных способностей сотрудников различных подразделений органов внутренних дел с различным стажем службы:

* — $p < 0,05$ — различия внутри групп (обозначения см. в примечании к табл. 1)

Таблица 3

**Психодинамические параметры сотрудников подразделений органов внутренних дел
в зависимости от стажа службы (тест Я. Стреляу, $M \pm m$)**

Подразделение	ППС		ОУР		СО		УИМ		ОД	
Стаж (лет)	0,5-5	5,5-10	0,5-5	5,5-10	0,5-5	5,5-10	0,5-5	5,5-10	0,5-5	5,5-10
Сила возбуждения	70,66±2,0	64,37±3,90*	80,14±2,18	72,66±4,57*	66,42±4,45	65,83±6,10	76,80±2,33	66,90±4,85*	81,0±2,97	72,11±1,93**
Сила торможения	67,40±2,58	67,37±2,85	72,0±1,95	69,0±5,57	60,0±3,81	65,83±2,58*	65,60±2,69	65,20±3,33	70,0±1,82	69,0±2,64
Подвижность	60,26±2,20	57,62±4,20	67,85±1,26	62,50±4,47	60,0±4,97	50,66±6,96*	63,90±2,77	53,83±6,48*	66,25±3,11	65,66±1,20
Соотношение процессов возбуждения и торможения	1,06±0,02	0,95±0,05*	1,11±0,03	1,07±0,06	1,11±0,04	0,99±0,06*	1,16±0,06	1,02±0,06	1,10±0,07	1,05±0,03
Примечание. Достоверность различий внутри групп по стажу службы при * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ (обозначения см. в примечании к табл. 1)										

ОУР, СО и УИМ обнаруживали увеличение количества сохраняемой в памяти информации. Статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение показателей вербальной памяти проследилось в группе ОД со сроком службы от 5,5 до 10 лет.

Достоверных отличий показателя общей эффективности внимания (по пробе Шульте) не обнаружено. Со сроком службы улучшились временные параметры внимания у ППС ($p < 0,05$); тенденция к увеличению среднего значения времени выполнения заданий на внимание и, соответственно, нарастание утомления наблюдались во всех остальных изучаемых группах, а достоверно обозначилась разница среди УИМ ($p < 0,05$) и ОД ($p < 0,01$). При исследовании конфигурации графика умственной работоспособности у сотрудников со стажем службы от 0,5 до 5 лет выявлено преобладание нормостенического варианта кривой работоспособности (ППС, ОУР, УИМ, ОД); гиперстенический вариант реагирования был отмечен у группы СО со стажем службы от 0,5 до 5 лет; далее у сотрудников СО (стаж службы 5,5—10 лет) черты гиперстенического реагирования на утомление усугублялись, при этом временное значение на 4-й пробе вышло из нормативного коридора ($58,0 \pm 10,05$ с; $p < 0,05$). Со сроком службы нормостенический тип реагирования (стаж 0,5—5 лет) на утомление сменился умственной гипостенией (стаж 5,5—10 лет) в группе ОД.

Параметры сферы мышления у 100% обследованных соответствовали норме [1], при этом снижение уровня комбинаторных способностей со стажем службы наблюдалось во всех изучаемых группах за исключением ППС (рис. 2), статистически достоверное снижение показателей было у сотрудников СО со стажем от 5,5 до 10 лет.

Таким образом, были выявлены различия параметров психических процессов на протяжении службы в ОВД и обозначены маркеры изменений, характерные для того или иного подразделения. Статистически достоверно отмечено, что объем зрительной памяти снижается у сотрудников ППС, ОУР; вербальное запоминание ухудшается со сроком службы у ППС, ОД, а улучшается — в группах ОУР, СО, УИМ. Общая эффективность внимания позитивно изменялась в группе ППС ($p < 0,05$) и, наоборот, снизилась в УИМ ($p < 0,05$) и ОД ($p < 0,01$), а также имела тенденция к снижению в остальных изучаемых группах (ОУР, СО). Особенности развития утомления у сотрудников ОВД также претерпевают изменения со сроком службы. Гиперстенический вариант реагирования на

умственное утомление в группе СО со стажем службы до 5 лет приобретал еще более выраженный характер у обследованных с большим стажем. Уровень комбинаторных способностей статистически оказался неразличим за исключением снижения количества баллов при выполнении задания у СО со стажем от 5,5 до 10 лет ($p < 0,05$).

Во всех изучаемых группах выявлена достаточная сила и подвижность нервных процессов (по методике Стреляу), при этом максимальная сила возбуждения отмечалась среди ОУР, а сотрудники ППСМ обнаруживали наименьшую величину реактивности ($p < 0,01$) по сравнению со всеми изучаемыми группами. Сила процессов торможения преобладала в группе ОД; СО имели наименьшие значения по силе торможения и подвижности нервных процессов ($p < 0,05$) среди всех обследованных групп. Максимальная способность переключаться с одного вида деятельности на другой (подвижность нервных процессов) была выявлена у ОУР. Для лиц всех изучаемых подразделений была характерна однотипная картина соотношения процессов возбуждения и торможения — показатели их уравновешенности направлены в сторону торможения, в наибольшей степени эта характеристика проявилась в ОУР ($p < 0,01$).

Таким образом, сотрудники ОУР оказались самыми высокореактивными и подвижными индивидами среди общей выборки ОВД. Показатели силы торможения и подвижности нервных процессов в меньшей степени, чем в других группах, проявлялись среди СО. Уравновешенность нервных процессов была достаточной во всех подразделениях и имела тенденцию к срабатыванию тормозных механизмов в ЦНС.

Со сроком службы в ОВД сила возбуждения нервных процессов снижалась у представителей всех исследованных групп, но особенно ярко это проявлялось у ОД ($p < 0,01$) (табл. 3). Сила торможения (в основном в характеристике самоконтроля), также имела тенденцию к снижению во всех группах (стаж 5,5—10 лет). Исключение составляли сотрудники СО, у которых наблюдалось достоверное повышение показателя по 2-й шкале теста Стреляу. Инертность процессов ВВД с увеличением стажа профессиональной деятельности нарастала во всех группах, статистически достоверно это проявлялось в СО и УИМ. Соотношение процессов возбуждения и торможения менялось в сторону преобладания возбуждения нервных процессов в группах ППС ($p < 0,05$), СО ($p < 0,05$) со стажем службы 5,5—10 лет; тенден-

ция к уменьшению показателя уравновешенности имелась в группах ОУР, УИМ и ОД (срок службы 5,5—10 лет).

При сравнительном анализе психодинамических показателей ВНД были обнаружены характерные особенности, свойственные различным подразделениям ОВД. С увеличением срока службы в милиции наблюдалось общее снижение всех изучаемых параметров. Однако по показателю силы торможения у СО ($p < 0,05$) отмечена обратная картина: имея самый низкий стартовый уровень среди всех профессиональных групп, сотрудники СО с годами службы приобретали лучший самоконтроль и способность держать себя в руках.

Заключение

Описанные закономерности свидетельствуют о специфическом воздействии экстремальных факторов службы в различных подразделениях ОВД и открывают возможности для оценки и прогнозирования состояния психических процессов и психодинамических параметров сотрудников на протяжении служебной деятельности. Учет выявляемых при этом индивидуальных и групповых особенностей позволяет решать задачи профессионального отбора и расстановки кадров, своевременной психокоррекции и психопрофилактики.

Список литературы

1. Агафонова И.Н. Методики изучения интеллекта (Часть 1): Метод. рекомендации / Под ред. Агафоновой И.Н., Колеченко А.К., Погорелова Г.А. — СПб., 1991. — 221 с.
2. Бодров В.А. Психология профессиональной пригодности / Под ред. Бодрова В.А. — М.: ПЕР СЭ, 2001. — 511 с.
3. Боровиков В.П. STATISTIKA — статистический анализ и обработка данных в среде Windows / Под ред. Боровикова В.П., Боровикова И.П. — М.: Филинь, 1998. — 608 с.
4. Вахов В.П. Психические нарушения у сотрудников правоохранительных органов, возникающие при деятельности в экстремальных условиях // Медицина катастроф. — 1997, №1. — С. 42—47.
5. Данилова Н.Н. Психофизиология. — М.: Аспект Пресс, 2000. — 373 с.
6. Жуков В.В. Прогнозирование профессиональной деятельности медицинских работников в условиях чрезвычайной ситуации / Под ред. Жукова В.В., Комарова Н.Н. // Актуал. вопр. воен. и практ. медицины: Сб. тр. II науч.-практ. конф. врачей Приволж.—Урал. ВО. — Оренбург, 2001.
7. Менделевич В.Д. Клиническая и медицинская психология. — М.: МЕДпресс, 1998. — 592 с.
8. Немов Р.С. Психология. Экспериментальная педагогическая психология и психодиагностика. — М.: ВЛАДОС, 1995. — 512 с.
9. Основные виды деятельности и психологическая пригодность к службе в системе органов внутренних дел / Под ред. Бовина Б.В., Мягких Н.И., Сафронова А.Д. — М.: НИЦ пробл. мед. обеспечения МВД РФ, 1997. — 344 с.

Psychodynamic parameters of employees of agencies of ministry of interior depend on conditions of their professional activity

RODYGINA YU.K., SIDOROV P.I., SOLOVIEV A.G., DERYAGINA L.E.

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Here we analyze psychodynamic characteristics of employees of different subdivisions of the agencies of the Ministry of Interior during their service. We show that these parameters were generally normal, although there were significant differences between the professional subgroups. With increased duration of service, the quantity of verbal information preserved in memory of the employees of Criminal Investigation Department, Investigation Department, and District inspectors increased, in a striking contrast to a decrease in the task force members. Overall, increased mental fatigue, lowered levels of combinative abilities and power of stimulation and inhibition of nervous processes were observed in all subgroups. Our data suggest direct impact of the specific service's extreme factors on the psychophysiological properties of the employees, and may outline opportunities for prediction of psychodynamic parameters of such employees, as well as reliable professional selection and timely mental correction.

Стойкие нарушения поведения у мышей, вызванные поочередными введениями фенамина и галоперидола

КОЗЛОВСКИЙ В.Л., ПРАХЬЕ И.В.

Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М.Бехтерева

Мышам поочередно через день вводили галоперидол (5 мг/кг) и фенамин (10 мг/кг) в течение 12 дней, а затем оценивали их поведение в тестах на тревожность (темно-светлая камера), депрессивность ("подвешивание за хвост") и спровоцированную агрессию. Было установлено, что подопытные животные отличались по всем изученным показателям от контрольных мышей, которым в течение 12 дней вводили физиологический раствор. В целом, выявленные отличия указывали на меньшую эмоциональность и превалирование "депрессивных тенденций". Обсуждается, что последствия поочередных инъекции агонистов/антагонистов дофамина могут рассматриваться как эквиваленты апатобулии при хроническом прогрессивном психозе (шизофрении).

Ключевые слова: экспериментальные модели, психоз, прогрессивность, эмоциональные расстройства, депрессия, тревога, агрессивность, мыши

Введение

Весьма ограниченные знания о патогенетических путях развития психотических состояний (и, как следствие, — недостаточный уровень разработок новых эффективных психотропных препаратов) связаны во многом с отсутствием адекватных экспериментальных моделей психотических состояний.

Не подлежит сомнению то, что активность дофаминергической передачи в ЦНС играет важную роль в развитии психотических симптомов. Свидетельством тому является клиническая эффективность антипсихотиков разных классов, блокирующих дофаминергическую передачу. В этой связи, поиск новых препаратов подобного действия и изучение патогенетических механизмов психотических состояний проводятся в рамках дофаминовой парадигмы формирования психоза [7,10].

В настоящее время отсутствуют адекватные экспериментальные модели психотического состояния, поскольку считается, что бред и галлюцинации (как ведущие клинические проявления психоза) являются сугубо "человеческими" симптомами. Однако, учитывая общебиологические тенденции развития мозга млекопитающих можно полагать, что у животных могут наблюдаться подобные нарушения, либо их близкие эквиваленты, которые невозможно объективизировать ввиду отсутствия второй сигнальной системы.

Попытки создания моделей, основанных на гиперфункции дофаминергической системы, предпринимались неоднократно. Однако основным их недостатком было то, что в эксперименте на животных моделировалось не состояние психоза как таковое, а проявления интоксикации вызванной дофамин-позитивными препаратами. Также не учитывался хронически-прогрессивный характер течения эндогенного психоза, часто приводящий в клинике к развитию апатобулии (эмоционально-волевого дефекту). Вероятно, эндогенные психозы, например шизофрения, имеют в своей основе определенную генетическую предрасположенность (диатез) [2], определяющую легкость изменений нормальных биохимических процессов в сторону патологического функционирования.

Хронический характер течения болезни, с чередующимися периодами обострений и ремиссий, указывает на флюктуирующий тип функционирования нейрохимических систем и нейрофизиологических реакций, поэтому для адекватного моделирования подобного расстройства необходимо искусственно создать аналогичные нейрохимические изменения. Нам представляется, что данный подход может быть с успехом реализован путем проведения поочередных введений агонистов и антагонистов дофамина.

Выраженность апатобулического состояния, главными проявлениями которого являются оскудение эмоциональных реакций и снижение волевых качеств индивида, также представляет определенные трудности при измерении их у подопытных животных. Если эти симптомы нельзя оценивать непосредственно, то косвенное указание на подобные нарушения могут быть получены при исследовании поведения животных в методиках социального взаимодействия, наиболее сложных с точки зрения развития эмоциональных реакций и формирования поведенческих ответов. Модель спровоцированной агрессии у животных, с одной стороны позволяет объективно сравнивать пороги агрессивности у интактных и подопытных животных, а с другой, отражает сложный характер взаимоотношений между отдельными особями. Если дополнительно у этих животных исследовать тревожный и депрессивный статус, то оцениваемая картина может быть воспроизведена достаточно полно.

Целью настоящей работы стало изучение агрессивного поведения, а также тревожного и депрессивного статуса у мышей после субхронических поочередных инъекций фенамина и галоперидола. Данные препараты являются высоко избирательными и при этом полярными в преимущественном действии на дофаминергическую передачу. Фенамин относится к непрямым адреномиметикам, блокирующим обратный захват медиаторов (преимущественно дофамина) в синаптических окончаниях, что сопровождается гиперактивностью соответствующей медиаторной системы. При остром введении оказывает выраженный стимулирующий эффект, вызывая в ряде случаев

у людей появление психотических симптомов (бред и галлюцинации). Хроническое использование приводит к развитию толерантности, истощению моноаминергической передачи и формированию симптомов депрессии. Галоперидол обладает выраженной антипсихотической активностью, что связано с блокадой дофаминергических рецепторов. При однократном введении животным он купирует развитие эффектов, опосредованных преимущественно гиперактивностью дофаминергической системы мозга. Хроническое введение галоперидола сопровождается повышением чувствительности соответствующих структур ЦНС.

Методика

Опыты выполнены на 114 мышах (самцы линии SHR), полученных из питомника Рапполово, массой 20–25 г. Предварительно у всех животных изучали продолжительность иммобильности в тесте подвешивания за хвост (ТПХ), который используется для выявления средств, обладающих антидепрессивной активностью [11]. Наблюдение за поведением животных осуществляли в камере (51 × 25 × 15), поделенной на три отсека по 16 см. Мышь подвешивали за хвост на лейкопластыре, на расстоянии 1,5 см от кончика. Расстояние от пола до носа животного составляло 10 см. Длительность иммобильности (неподвижного зависания) зрительно регистрировали в течение 6 мин одновременно у трех животных.

Если продолжительность иммобильности была не менее 90 с животное считали “долговисящим”, если менее 90 с — “коротковисящими”. Затем в соответствии с результатами первого тестирования всех мышей поделили на две группы с равным количеством коротко- и долговисящих животных, чтобы исключить случайное попадание большей части животных со сходным типом поведения в одну группу. Затем одной из групп через день вводили галоперидол в дозе 5 мг/кг внутривбрюшинно поочередно с фенамином 10 мг/кг, который также вводили внутривбрюшинно в том же объеме. Всего этим животным было сделано по 6 инъекций каждого препарата. Контрольной группе соответственно каждый день внутривбрюшинно вводили эквивалентный объем физиологического раствора из расчета 0,1 мл на 10 г массы тела. Спустя 4 дня после окончания введений поведение мышей вновь оценивали в ТПХ.

Раздельно в каждой группе животных изучали поведение в тесте темно-светлой камеры (ТК). Данный метод позволяет оценивать уровень тревожности [8,9]. Мы применяли пластмассовую камеру размером (21 × 15 × 14 см), светлая часть, которой составляла две трети от общего объема. Мышь помещали в центр светлого отсека носом к воротам и в течение 2 мин регистрировали количество переходов между темным и светлым отсеками камеры и время, проведенное животными в светлом отсеке. Оценку поведения также проводили до введения препаратов, а также после окончания на 7 и 30 день. Всего при изучении поведения в ТПХ и ТК было использовано 42 мыши (22 — контрольных, 20 — подопытных).

Оценку выраженности агрессивного поведения мышей проводили в случайным образом формируемой паре животных (всего 36 пар), помещаемых в камеру, имеющую токопроводящий пол. Исследование выполняли после завершения введений препаратов на 10-й день. Эксперимент начинали с измерения порогов болевой чувствительности, который фиксировали в паре животных (в вольтгах) по первому вздрагиванию и писку (порог чувствительности), а затем драк между ними, развивающихся при увеличении напряжения постоянного электрического тока, подаваемого на лапы через токопроводящий пол [6]. Непосредственно перед помещением животных на токопроводящий пол все лапы его смачивались физиологическим раствором. Болевое раздражение (прямоугольные импульсы постоянного тока 5 Гц, до 50 В) продолжительностью 0,2 с наносили начиная с 1 В, с постепенным увеличением напряжения (1В/с) до регистрации “ложной” драки. В этих условиях у животных возникали вертикальные стойки и атаки с ударами передними лапами. Регистрация напряжения тока, поданного на лапы мышей и спровоцировавшего драку в паре контрольных или подопытных животных, была объективным критерием, отражающим порог спровоцированной агрессии.

В целом, изучение поведения проводили так, чтобы можно было оценивать последствия субхронического введения на избранные формы активности. Протокол исследования графически представлен на рис. 1.

Достоверность различий между группами определяли по непараметрическому критерию “U” Манна-Уитни. Средние значения представлены в рамках $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — стандартная ошибка среднего.

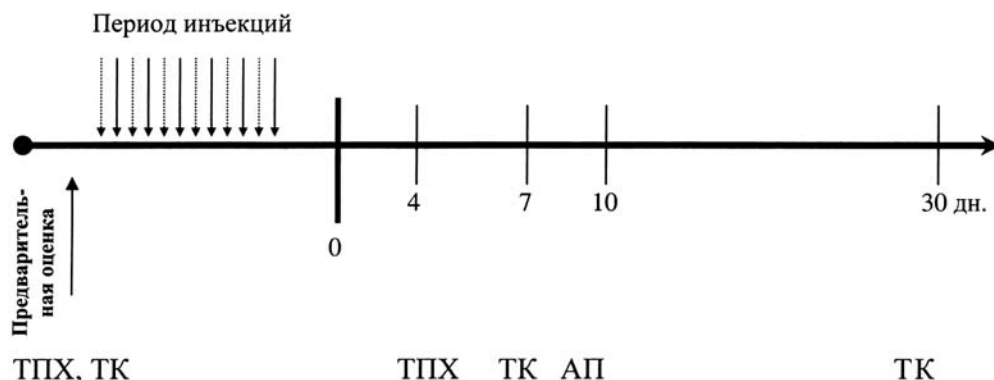


Рис. 1. Схема исследования по выявлению изменений поведения мышей после субхронического введения агониста и антагониста дофаминергических процессов. Проводимые процедуры: стрелка-пунктир — инъекции галоперидола (5 мг/кг); сплошная стрелка — инъекции фенамина (10 мг/кг). Тесты: ТПХ — тест подвешивания за хвост; ТК — темно-светлая камера; АП — агрессивное поведение. Цифрами указаны дни тестирования

Все процедуры и опыты на мышах проводились в соответствии с международными правилами обращения с животными (EEC Council Directive 86/609, 1987; NIH Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 1986.).

Результаты исследования

Результаты, отражающие изменение показателей ТПХ до и после введения физиологического раствора не выявили существенных различий (разница при оценке иммобильности составила всего 2,3 с). В тоже время, результат измерения продолжительности иммобильности в группе мышей, получавших галоперидол поочередно с фенамином, оказался поистине драматичным (рис. 2). Так, если продолжительность иммобильности до введения препаратов была 91,29,3 с, что до инъекций дофаминергических препаратов не отличало их от того же показателя первой контрольной группы мышей — 92,410,4 с, то после — продолжительность иммобилизации достоверно выросла до 137,7±15,9 с ($P<0,01$).

Результаты субхронического введения фенамина и галоперидола на показатели теста ТК выявили аналогичные по значимости тенденции. До введения препаратов показатель продолжительности пребывания мышей в светлой камере в обеих группах не отличался 88,5±9,0 с и 84,9±8,9 с, соответственно в контрольной и подопытной группах, а после введения препаратов различия между группами были очевидными. В группе контрольных мышей через 7 дней после окончания введений продолжительность их пребывания в светлой камере составила 75,9±9,2 с, что было недостоверно по отношению к исходному показателю до введения препаратов, а в подопытной — 57,7±8,5 с. Отличия в последней группе были достоверны по отношению к данным первого измерения показателя у тех же мышей. К 30 дню время пребывания контрольных животных в светлом отсеке составило 58,8±8,2 с, что существенно не отличалось от результатов 7-го дня, но было значимым относительно исходных значений ($P<0,01$) (рис. 3А).

При этом спустя 7 дней мы не выявили различий между группами по показателю “количество переходов” до и

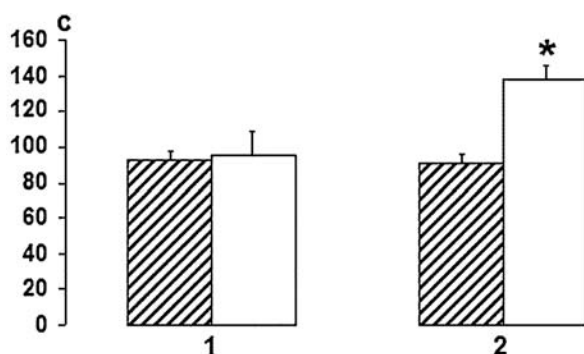


Рис. 2. Влияние субхронического введения галоперидола и фенамина на поведение мышей в тесте подвешивание за хвост. Высота столбиков показывает продолжительность иммобильности (с) в контрольной (первая пара столбиков) и подопытной группах (вторая пара столбиков). Штрихованные столбики отражают исходную иммобильность мышей до введения препаратов, белые — через 4 дня после окончания введений. 1 — результаты контрольной группы; 2 — результаты подопытной группы. * — достоверность различий между группами ($P<0,01$, U-тест).

после введения препаратов, однако при повторном тестировании через месяц разница между группами была очевидна. Контрольные животные достоверно больше перемещались между отсеками камеры (1,9±0,5), тогда как подопытные, напротив показывали меньшее число переходов (0,5±0,1), что было высокодостоверно ($P<0,01$) по сравнению с исходными показателями тех же животных (рис. 3Б).

Оценка агрессивного поведения (АП) также обнаружила, что мыши, подвергнутые поочередным инъекциям фенамина и галоперидола, отличались от группы контрольных животных через 10 дней после окончания введений препаратов. Так, если для возникновения ложной драки в контрольной группе мышей необходимо было подать ток напряжением 17,1±0,9 В, то в группе животных, получавших препараты, этот показатель составил 23,1±1,4 В

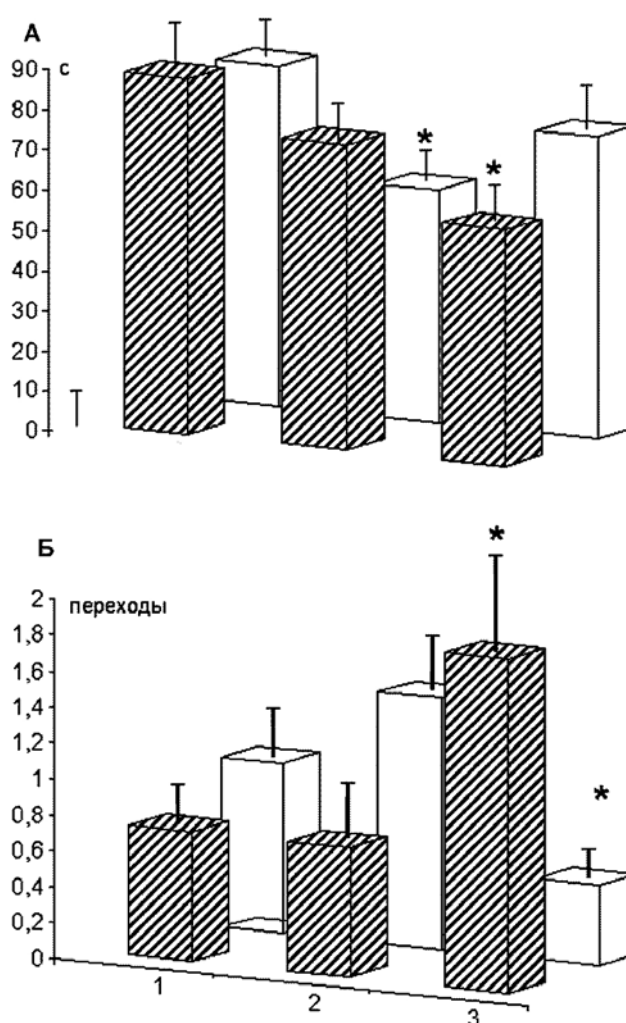


Рис. 3. Влияние субхронического введения галоперидола и фенамина на поведение мышей в тесте темно-светлая камера. А — продолжительность пребывания мышей в секундах в светлом отсеке камеры; Б — число переходов между отсеками камеры; Пары столбиков (штрихованный — контрольная группа, светлый — подопытные мыши): 1 — исходные показатели до начала введения препаратов; 2 — оценка поведения на 7-й день после завершения введений препаратов; 3 — оценка поведения на 30-й день после завершения введений препаратов. * — достоверность различий (против первого измерения, $P<0,01$, U-тест)

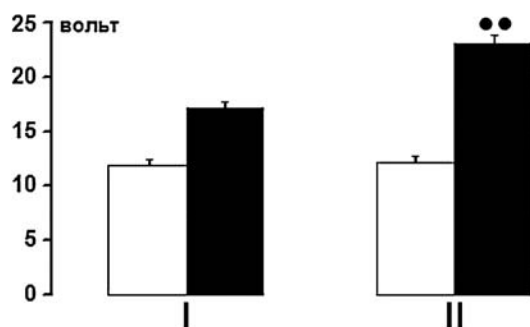


Рис. 4. Влияние субхронического введения галоперидола и фенамина на агрессивное поведение мышей. I — результаты, отражающие напряжение тока (В) в контрольной группе; II — результаты, отражающие напряжение тока в подопытной группе. Светлый столбик — порог чувствительности (В); черный столбик — пороговое напряжение тока (В), необходимое для возникновения драки в паре мышей; ** — достоверность между группами ($P < 0,002$, U-тест).

($P < 0,002$). При этом не было выявлено существенных различий между группами по изменению порога чувствительности (рис. 4).

Обсуждение результатов

Итак, представленные результаты показывают, что животные, получавшие в течение двух недель поочередные инъекции фенамина и галоперидола, отличаются по целому ряду поведенческих реакций. В целом, эти отличия указывают на то, что мыши становятся менее эмоциональными, но с превалированием «депрессивных» поведенческих феноменов.

О пониженной эмоциональной реактивности подопытных мышей говорит то, что в поведенческой модели спровоцированной агрессии при отсутствии различий в пороге болевой чувствительности между группами, для провокации агрессивного поведения, подопытным мышам был необходим больший, чем в контроле раздражающий ток.

Казалось бы, подобный эффект, может отражать результат непосредственного введения типичных нейролептиков при оценке состояния животных в остром и хроническом эксперименте [4, 5]. Известно, что типичные нейролептики могут изменять пороги болевой реагирования, но при этом мы не обнаружили существенных изменений по показателю «порог чувствительности». Кроме того, оценка данного поведения животных проводилась уже в отдаленном периоде после введения препаратов (рис. 4). Наше наблюдение имеет отношение не к острым эффектам препаратов, а к результату их действия, поскольку регистрация показателей проводилась через 10 дней после окончания введений. Поэтому вероятно, что выявленные изменения нейрофизиологических механизмов организации ВНД скорее всего связаны с изменениями нейрохимического статуса, вследствие предшествующей искусственно созданной флуктуации моноаминергических систем.

Нам представляется, что подобная картина в известной мере моделирует нейрохимические и нейрофизиологические изменения, возникающие при шизофрении и ведущие к формированию специфических расстройств личности — апатоабулии. Конечно же, пассивное поведе-

ние животных в тесте спровоцированной агрессии можно только с известным допущением характеризовать как эмоционально-волевое расстройство. В целом, было выявлено, что в ТК животные, подвергнутые поочередным инъекциям галоперидола и фенамина, были более тревожны. В группе контрольных животных хорошо прослеживаются тенденции «адаптационного» поведения к условиям опыта (уменьшение времени в светлом отсеке и увеличение числа переходов к концу опыта).

В отличие от контрольных животных, которые проводили меньшее время на свету в конце опыта, подопытные мыши достоверно меньшее время проводили в светлом отсеке на 7 день (рис. 3А). При этом у них не отмечено значимых различий в показателе «число переходов». С течением времени у подопытных мышей было выявлено уменьшение числа переходов, по сравнению с контрольной группой, что можно рассматривать как усиление тревожности [3,8]. Это предположение было бы еще более аргументированным при меньшем пребывании животных на свету. Однако на 30-й день оценки после введения препаратов предпочтение светлого отсека значимо не отличалось от исходного (рис. 3А). Тем не менее, адаптационный характер поведения у подопытных мышей был нарушен, что, скорее всего, связано с ростом тревожности (по крайней мере, по показателю «переходы»).

У контрольных мышей мы наблюдали естественную динамику поведения, свойственную адаптации к экспериментальным условиям. Рост числа переходов сопровождался уменьшением пребывания на свету (мыши большее время проводили в переходах). Если изменение числа переходов в ТК рассматривать как отражение степени мотивации, то с этих позиций подопытные мыши оказываются более «апатичными», что также вполне согласуется с результатами, отражающими их поведение и в тесте на агрессивность.

Наконец, в ТПХ, по результатам изменения поведения в котором судят об антидепрессивной активности препаратов, мы обнаружили увеличение «иммобильности». Увеличение иммобильности в сравнении с тем же показателем до введения препаратов указывает на то, что к 4 дню по окончании введений наступают изменения в «аффективном статусе». Обычно, если действие исследуемого препарата вызывает уменьшение продолжительности иммобильности животного в ТПХ, то это расценивается как «антидепрессивное» влияние [11]. Увеличение иммобильности в группе подопытных мышей позволяет говорить о том, что наблюдаемые изменения в аффективной сфере, связанные с введением галоперидола и фенамина, сдвинулись в сторону депрессивного развития.

Заключение

Таким образом, результаты проведенной работы свидетельствуют о том, что чередование введений фенамина и галоперидола в течение двухнедельного периода вызывает у подопытных животных состояние, которое напоминает состояние шизофренического дефекта, ведущими проявлениями которого являются нарушения в эмоциональной сфере и снижении волевых качеств. Как известно, кроме проявлений апатоабулии, больные хронической шизофренией отличаются уплощением эмоциональной сферы с большей склонностью к депрессивным расстройствам настроения [1], что также согласуется с результатами поведения мышей в нашем исследовании. Если

рассматривать механизмы формирования этого состояния, то они, скорее всего, не однородны в развитии, поскольку при нашей постановке эксперимента эффекты, связанные с действием нейролептика и психостимулятора, следует рассматривать в едином временном континууме.

Список литературы

1. Гельдер М., Гэт Д., Мейо Р. Оксфордское руководство по психиатрии // Киев: Сфера. — 1997. — 299 с.
2. Коцюбинский А.П., Шейнина Н.С., Бутма Б.Г., Зайцев В.В. О современных подходах к этиопатогенезу шизофрении. Сообщение 1. Уязвимость и диатез // Обозр. психиатр. мед. психол. им. В.М.Бехтерева. — 1998. — № 2. — С. 16—19.
3. Лапин И.П. Модели тревоги на мышах: оценка в эксперименте и критика методики // Эксп. клин. фармакол. — 2000. — Т. 63, № 3. — С. 58—62.
4. Пошивалов В.П. Фармакологический и психофизиологический анализ агрессивного поведения в условиях зоосоциального взаимодействия // Нейрофармакологическая регуляция системных процессов. — Л.: Изд-во 1-го ЛМИ, 1974. — С. 60—83.
5. Пошивалов В.П. Экспериментальная психофармакология агрессивного поведения // Л.: Наука, 1986. — 175 с.
6. Blanchard C.D., Blanchard R.J. Inadequacy of pain-aggression hypothesis revealed in naturalistic setting. // Aggres. Behav. — 1984. — Vol. 10. — P. 33—46.
7. Carlsson A. The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia // Neuropsychopharmacol. — 1988. — Vol. 1. — P. 179—203.
8. Crawley J.N. Neuropharmacologic specificity of simple animal model for the behavioral actions of benzodiazepines // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1981. — Vol. 15, N 4. — P. 695—699.
9. Crawley J.N., Davis L.G. Baseline exploratory activity predicts anxiolytic responsiveness to diazepam in faive mouse strains // Brain Res. Bull. — 1982. — Vol. 8, N 5. — P. 609—612.
10. Crow T.J. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? // Br. Med. J. — 1980. — Vol. 280. — P. 66—68.
11. Steru L., Chermat R., Thierry B., Simon P. The tail suspension test: A new method for screening antidepressants in mice // Psychopharmacol. — 1985. — Vol. 5. — P. 367—370.

Persistent behavioral disorders in mice caused by alternating injections of amphetamine and haloperidol

KOZLOVSKY V.L., PRAKHIE I.B.

Bekhterev Institute of Psychoneurology, St. Petersburg, Russia

Behavioral tests of anxiety and “depressiveness” (light-dark box, the tail suspension test) as well as provoked aggression paradigm were used in SHR mice treated (for 12 days) with alternating daily injections of haloperidol (5 mg/kg) and d,l-amphetamine (10 mg/kg). Overall, drug-treated mice showed higher emotionality scores, lower aggressiveness and more depression-like behaviours, compared to their saline-treated controls, resembling some of the core symptoms (emotional loss-related domain) seen in patients with developing psychotic pathology. The results of this study suggest that alternating injections of dopamine agonists and antagonists, leading to dysregulated CNS dopaminergic system, may represent a new model of prodromal psychotic disturbances (schizophrenia).

Key word: experimental models, prodromal psychotic disorders, anxiety, depression, mice, emotionality.

Морфо-функциональные особенности организации обонятельного анализатора и проблема аксонального транспорта веществ

МАКАРЕНКО А.Н., ГРИГОРЬЕВА Т.И., КАЛУЕВ А.В.

Институт фармакологии и токсикологии АМН, Центр физиолого-биохимических проблем, Киев, Украина

На различных этапах эволюции функциональная роль и значение обонятельного анализатора менялись. Однако, возникнув на самых ранних этапах исторического развития, эта система играет важную роль в процессах ЦНС животных и человека. Обонятельный анализатор представляет собой систему, в которой афферентным раздражителем являются молекулы пахучих веществ. Эта система получила название химического анализатора дистантного действия. Довольно сложная структурно-функциональная организация обонятельного анализатора обеспечивает не только эффективное восприятие запахов, последующий анализ и обработку афферентных импульсов, но и передачу возбуждения в клетки обонятельного нерва, и в последующем в другие отделы мозга, что сопровождается коррекцией целенаправленных поведенческих реакций животных и человека. Учитывая значительный интерес специалистов медико-биологического профиля к вопросам использования назального пути введения различных биологически активных веществ и лекарственных препаратов, а также с целью облегчения доступа веществ в центральную нервную систему, ускорения начала эффекта и повышения эффективности воздействия, в настоящей работе будут рассмотрены структурно-функциональные особенности обонятельной системы, обеспечивающие возможность реализации этих задач.

Ключевые слова:

1. Структурно-функциональные особенности обонятельного анализатора млекопитающих

Структурная интеграция и возможность выполнения специфических функций обеспечиваются сочетанием различных частей обонятельного анализатора. Периферический отдел анализатора составляют специализированные нейроны. Рецепторные участки соответствующих клеток локализуются в области ряда зон слизистой оболочки полости носа в области обонятельного эпителия [7, 16, 18, 19, 24, 25, 32, 34]. В этих участках обеспечивается энергетически зависимая рецепция молекул пахучих веществ, включающая последующую активацию цАМФ и первичную обработку афферентных возбуждений [84]. В дальнейшем информация по аксонам этих нейронов, формирующих обонятельные нервы, поступает в другие отделы данного анализатора и некоторые образования ЦНС [7, 16, 18, 19, 24].

Указанные первичные нейроны, формирующие обонятельные нервы, каждый из которых у человека состоит более чем из 5 млн аксонов, а у собаки — из 100 млн, включают в свой состав помимо адренергических и холинергических также и пептидергические нейроны [24, 24, 120]. Их аксоны достигают следующую макроскопическую структуру мозга, где формируют клубочковые синапсы на поверхности дендритов и сомы вторичных обонятельных нейронов [50].

Для эффективного транспорта лекарственных средств и биологически активных компонентов необходимым условием является структурная целостность совокупности рецепторных участков тел нейронов и нервных волокон периферической части обонятельного анализатора. Обонятельный анализатор состоит из ряда составляющих, важнейшими из которых являются рецепторные или обонятельные клетки, диффузно расположенные на внутренних и боковых стенках верхней части полости носа. В свя-

зи с этим понятно, что биологически активное вещество или лекарственный препарат, для доставки которых в отделы мозга требуется задействовать механизмы аксонального транспорта, должны быть доставлены к рецепторной обонятельной части полости носа, а затем транспортироваться по чувствительным нервным волокнам первой пары черепно-мозговых нервов в мозг.

Диффузное рассеяние в обонятельной области первых нейронов обонятельного тракта позволяет использовать значительную поверхность для захвата веществ рецепторными нейронами и последующей транспортировки молекул веществ в конечный мозг [16, 50]. Дендриты первых обонятельных нейронов, заканчиваясь периферическими утолщениями (которые, в свою очередь, образуют 10—12 обонятельных волосков), существенно увеличивают рецепторную поверхность обонятельных клеток. Это создает предпосылки для эффективного взаимодействия рецепторных участков первых нейронов не только с молекулами пахучих веществ, но и позволяет им активно захватывать и интернализировать молекулы биологически активных веществ и некоторых лекарственных препаратов [49, 96, 109, 110].

Отличительной особенностью обонятельных нервов от других афферентных нервов является то, что безмякотные аксоны клеток формируют обонятельный нерв, представляя в начальном его сегменте группу обонятельных нитей. Это свидетельствует об эволюционной древности данного анализатора [12, 13]. По аксонам обонятельных клеток передаются нервные импульсы (свидетельствующие об особенностях химического раздражителя), а также происходит транспорт веществ по длинникам отростков.

Вступая в полость черепа, обонятельные нити (filae olfactoriae) завершаются в обонятельной луковице, контактируя с митральными клетками луковицы, т.е. со вторыми нейронами [52], рис. 1. Первый обонятельно-обонятельный аксо-дендритический синапс формируется при участии

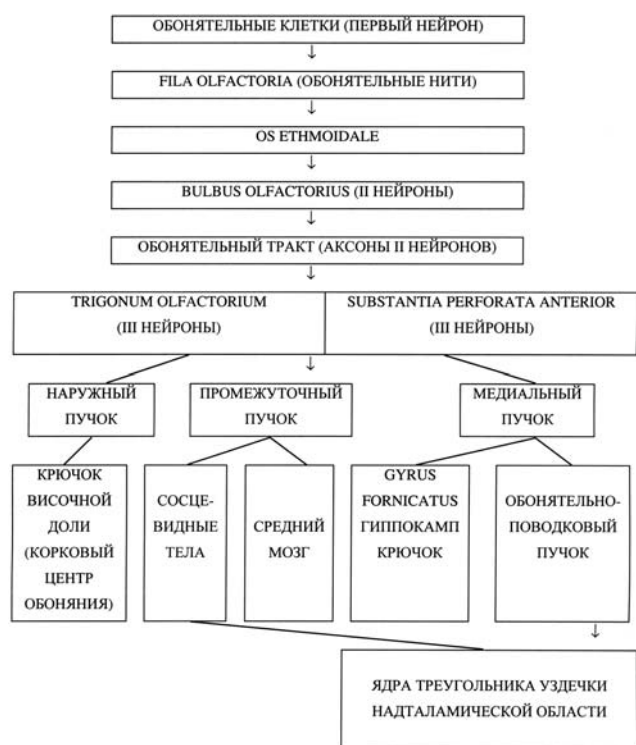


Рис. 1. Проводящие пути обонятельного анализатора (схема)

обонятельных клубочков аксонов первых (рецепторных) нейронов и дендритов вторых клеток обонятельной луковицы. Дендриты обонятельных нейронов очень тонкие и короткие. При этом число миелиновых ламелл в миелиновых оболочках не увеличивается с увеличением диаметра дендритов, что имеет место в аксонах обонятельного тракта [89]. По аксонам митральных обонятельных нейронов передаются нервные импульсы, а также происходит транспорт веществ в структуры головного мозга, ответственные за реализацию целенаправленного поведения животных и человека, связанного с обонянием.

Митральные нейроны относятся к группе центральных или основных обонятельных нейронов (II порядка), аксоны которых образуют проекционные пути и обеспечивают формирование следующей макроструктуры обонятельной системы, получившей название обонятельных трактов (рис. 1, 2). Такая организация обонятельного анализатора создает предпосылки для облегчения доступа молекул веществ в ЦНС. Кроме того, эти волокна сопровождаются мягкой мозговой оболочкой, что обеспечивает их защиту и достаточную степень кровоснабжения и обеспечения питательными веществами.

Третьи нейроны обонятельного анализатора обнаруживаются в области первичных проекций обонятельных луковиц, и, в частности, в обонятельном треугольнике, а также в мозговой области передней перфорантной субстанции, хотя образования некоторых отделов промежуточного мозга (сосцевидные тела) и среднего мозга достигают проекции аксонов обонятельного тракта без промежуточных синаптических переключений.

Другие нейронные структуры головного мозга формируют синапсы с аксонами третьих обонятельных нейронов, образующих наружный пучок (крючок височной доли коры головного мозга — обонятельный корковый



Рис. 2. Образования головного мозга, получающие информацию по системе обонятельного анализатора

центр) (рис. 1). Волокна медиального пучка достигают гиппокампа и ядра треугольника уздечки надталамической области, т.е. образований переднего мозга (цереброкортекса, архи- и палеокортекса), клеточных образований промежуточного (миндалевидное тело, таламус, гипоталамус), среднего и некоторых других отделов головного мозга. Они формируют так называемый обонятельный мозг Rhinencephalon, с которым периферические образования обонятельной системы связаны афферентными и эфферентными путями.

Обонятельная система животных, как эволюционно древняя структура, характеризуется выраженным медиаторным гетерохимизмом и полимедиаторной чувствительностью. В частности, в опытах на изолированных срезах коры мозга интактных крыс и крыс с удаленными обонятельными луковицами было установлено, что именно аспартат, а не глутамат играет важную нейромедиаторную роль в волокнах латерального обонятельного тракта. На основе анализа собственных результатов и литературных данных группой авторов было установлено отсутствие связывания 3Н-ацетилхолина и, следовательно, распределения высокоаффинных мускариновых и никотиновых холинорецепторов в обонятельной системе крыс и, в частности, в первичной обонятельной коре животных [39, 98]. Однако имеются и другие данные, свидетельствующие о значительной интенсивности реакции на холин-ацетилтрансферазу в переднем мозге кролика и, в частности, в таких образованиях обонятельного анализатора как обонятельная луковица, обонятельный тракт и обонятельный бугорок, а также в периформной коре, септальной области, неокортексе, гиппокампе и ряде других структур, главным образом, в аксонах и синаптических окончаниях, что свидетельствует о существенной роли холин-эргической системы в обонятельном анализаторе млекопитающих [38]. Таким образом, проводящие пути обонятельного анализатора включают целый ряд анатомических образований собственно анализатора и других образований мозга.

Эти данные свидетельствуют о том, что широкая иррадиация возбуждения при прохождении импульсов по системе обонятельного анализатора способствует вовлечению в физиологическую реакцию значительного количества образований соматического и висцерального отделов мозга. Вышеприведенные данные о структурной органи-

зации целостной ольфакторной системы создают предпосылки и обеспечивают не только эффективную передачу нервных импульсов, но и, по-видимому, достаточно высокую степень гарантированного транспорта молекул по аксонам как в ЦНС, так и в обратном направлении. Рассмотрению данного вопроса посвящен следующий раздел настоящего обзора.

2. Особенности аксонального транспорта молекул в системе обонятельного анализатора

История изучения аксонального транспорта началась задолго до углубленного исследования ультраструктурных особенностей и функциональной активности этих нервных отростков. Изучение аксонального транспорта молекул веществ по аксонам, диаметр которых составляет несколько микрон, было бы невозможно без использования механизмов активного транспорта, т.к. простая диффузия белков от ядра к аксональным окончаниям была бы весьма неэффективной, продолжалась бы многие годы [27].

Классическими исследованиями было установлено, что констрикция или лигирование любого из участков нейронов сопровождается значительным расширением проксимально расположенной части аксона. Это подтверждается и другими экспериментальными исследованиями [48, 91]. В опытах *in vitro* и *in vivo* было также обнаружено нарушение скорости движения молекул и даже изменение направления антероградного аксонального транспорта молекул фермента дофамингидроксилазы (ДБГ) на противоположный т.е. ретроградный, который наблюдается в области аксона на расстоянии нескольких миллиметров: а) при наложении лигатуры, б) при аксотомии, в) после разрушения терминалей аксонов постганглионарных симпатических нейронов 6-оксидофамином [26, 95].

С аксотомом транспортируются белки нейрофиламентов — L-70 кД, M-145 кД и виментин для формирования собственных нейрофиламентных цитоскелетных систем данного нейрита при индукции роста нейритов (например, под влиянием дибутрил-цАМФ). В процессе роста или дифференцировки клеток осуществляется сборка белков нейрофиламентов в нерастворимый цитоскелет с включением в него белка виментина не только в области аксона, но и в перикарионе. Этот процесс резко нарушается при повреждении цитоскелета колхицином, вызывающим ретракцию нейритов, что сопровождается нарушением транспорта белка виментина из зоны перикариона в другие локусы клеток [99].

С другой стороны в экспериментальных условиях при использовании пероксидазы хрена у животных с денервацией мышц стопы (раздавливание нерва в области голени) показано, что интенсивность движения метки резко замедлялась. В отличие от этого у опытных животных, которым после нанесения травмы вводили смесь ганглиозидов (в дозе 50 мг/кг внутривенно), через 3 дня после воздействия в спинном мозге выявлялось в 2 раза больше меченых мотонейронов и интенсивность мечения была выше, чем у контрольных животных. Восстановление ретроградного аксонального транспорта после повреждения нерва, вызванное введением смеси ганглиозидов, сопровождалось нормализацией походки животных с третьего дня наблюдения, в то время как у контрольных животных — только с 6-го дня. То есть ганглиозиды и, видимо, другие компоненты клеток могут быть полезными терапевтическими средствами для восстановления функции по-

врежденных периферических нервов и ускорения процесса выздоровления [64].

В системе обонятельного и зрительного афферентных анализаторов нарушение ретроградного транспорта сопровождается последовательно развивающимися процессами гипертрофии тел нейронов с последующим быстрым уменьшением тел нейронов. Таким образом, структурно-функциональная депривация процессов, протекающих в телах нейронов будет сопровождаться не только компенсаторными реакциями, но и утратой функциональной адекватности клеток, что, в свою очередь, повлечет и нарушение процессов антероградного транспорта веществ по аксонам [57].

В клинической практике этот феномен хорошо известен хирургам на примере развития у прооперированных больных так называемых “ампутационных неврино”, представляющих собой гроздевидно расширенные проксимальные участки поперечно рассеченных аксонов, развившиеся в результате полной или частичной ампутации конечности. Такие больные жалуются на боли в отсутствующих конечностях, и эти ощущения могут быть устранены при использовании лекарственных препаратов-стимуляторов ЦНС (кофеин-бензоата натрия) [43, 117].

Методом световой микроскопии экспериментально доказано, что через 1—168 сут после перерезки аксонов некоторых нервов у взрослых крыс (правого подъязычного и левого блуждающего) в телах нейронах на разных этапах обнаруживается заметный хроматолит, сопровождающийся в последующем повышенной базофилией цитоплазмы, увеличение объема самой цитоплазмы и отсутствие гипертрофии ядрышек. Через 7—84 дня после операции увеличивается количество цитоплазматической РНК в выживших клетках, хотя при такой операции погибает от 25 до 70 % нейронов и происходит разрушение дистальных отделов нейронов [22].

При другой постановке опытов на белых крысах, а именно, после неонатальных разрушений сенсомоторной и соседних зон коры повреждались дендриты и тела пирамидных нейронов. При этом также отмечался известный тип дегенеративных поражений мозжечково-рубральных контактов мелкоклеточной части зоны нейронов красного ядра, в частности, на дендритах клеток среднего и большого размера, а также на небольших дендритах, телах и в области других аксонных окончаний [101].

Эти данные свидетельствуют о наличии быстрого центростремительного аксонального транспорта молекул веществ, хотя результаты многих исследований указывают, что снабжение аксоплазмы белками не является исключительной функцией перикариона нейронов, так как скорость включения ЗН-лейцина, ЗН-лизина и ЗН-пролина в белки клеток нейронов и глии имеют общий порядок величин. Таким образом, аксональный транспорт отражает именно транспортные процессы в нейронах, а не белок-синтетические или метаболические. Радиоактивные маркеры ([ЗН] лейцин, [ЗН] пролин, [ЗН] уридин) включаются в белки нейронов и РНК, после чего мигрируют с аксональным током в проксимально-дистальном направлении по афферентным волокнам черепно-мозговых нервов [30]. Изучение радиоактивности в седалищном нерве со 2-го по 10-й час наблюдения при введении аминокислот [ЗН] лейцин и [ЗН] пролин в ганглий дорсального корешка показало, что в течение 10 часов пик радиоактивности в зоне инъекции изменяется незначительно, но фронт волны ра-

диоактивности распространяется по аксонам со скоростью соответственно 17 мм/ч или 410 мм/сут и 334,8 мм/сут [81, 111]. Тип радиоактивного маркера не влияет на скорость быстрого аксонного транспорта, впрочем как и структурно-функциональные особенности аксонов нейронов, так как в двигательном и чувствительном нервах млекопитающих скорость быстрого компонента аксоплазматического транспорта белков была одинаковой, радиоактивная метка располагалась внутри миелинизированных нервных волокон и скорость быстрого аксонального тока не зависела от диаметра нервных волокон [81].

Быстрый аксональный транспорт молекул веществ осуществляется во всех отростках нейронов гомойотермных животных - в тонких безмиелиновых волокнах, а также в аксонах моторных и сенсорных нейронов фактически с одинаковой скоростью. Обнаружено наличие быстрого аксонного транспорта белков (и прежде всего гликопротеинов, растворимых или ассоциированных с мембранами) с молекулярной массой 18, 22, 45 кД и более, иммуноглобулинов и инсулиноподобного фактора роста I в зрительном, обонятельном и седалищном нервах взрослых крыс [23]. При этом антероградный транспорт молекул веществ преобладал над ретроградной его разновидностью, а введение колхицина проксимальнее места перевязки седалищного нерва подавляло накопление указанного фактора роста выше, но не ниже места перевязки [56].

Классическим примером быстрого антероградного транспорта веществ является движение по аксонам гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы нейросекреторных гормонов (окситоцина и вазопрессина), образующих комплекс с белками нейрофизинами. Движение комплексов по аксонам осуществляется от клеточных тел паравентрикулярного и супраоптического ядер переднего гипоталамуса в дистальные отделы, расположенные в нейрогипофизе, где происходит расщепление комплексов и поступление молекул нанопептидных гормонов в кровеносное русло [17, 85].

Что касается чувствительных нервов, в том числе и обонятельного анализатора, в которых антероградный транспорт играет чрезвычайно важную роль для поддержания функционального состояния афферентируемых тканей и органов, то они характеризуются значительным влиянием различных сенсорных нейропептидов. При этом в нейритах обнаруживается вещество Р, нейрокинин А, соматостатин, вазоактивный кишечный пептид и пептид, родственный кальцитонинному гену, сосуществующие в одних и тех же нервных волокнах. Некоторые из них оказывают дозозависимое влияние через рецепторы на синтез ДНК в клетках [44].

Общие закономерности транспортного механизма проявляются в том, что в периферическую (дистальную) часть аксонов переносятся транспортируемые по длинникам отростков не только фракции белков, но и низкомолекулярные вещества, и, в частности, нейромедиаторы и даже свободные аминокислоты, которые характеризуются различной молекулярной массой, свойствами, что свидетельствует о единых принципах организации транспорта разных молекул веществ с постоянной скоростью [31, 117, 118].

Установлены высокоаффинные транспортные системы для таких веществ как гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), таурин и -аланин. При этом -аланин и таурин обладают общей системой транспорта в отличие от переносчика ГАМК, который является высокоспециализиро-

ванным и представленным, главным образом, в нейронах, а не в астроцитах, т.е. аксональный транспорт отдельных аминокислот также осуществляется с помощью захвата и последующего внутриклеточного транспорта с использованием специфических белковых переносчиков [70].

Особый интерес для экспериментаторов и клиницистов представляет возможность исследования и использования ретроградного аксонного транспорта молекул веществ и органоидов. Он представляет собой энергетически зависимое перемещение некоторых веществ от клеточной периферии (зон аксональных окончаний или аксональных бляшек) к телам клеток. В отличие от описанного выше быстрого аксонного транспорта перемещение не только низкомолекулярных веществ ([3Н]ГАМК), но и четырех форм ацетилхолинэстеразы осуществляется со скоростью в 2,5 раза меньшей, нежели в случае быстрого аксонного транспорта, требующего, в частности, затрат АТФ [41]. Проведенные исследования позволили уточнить, что кроме быстрого аксонного транспорта белков в зрительной и обонятельной системах кролика обнаружены и медленные его компоненты. Были определены две группы белков, транспортируемых с промежуточной скоростью, которые различаются по своему составу. Кроме того было установлено также время полураспада отдельных белков в аксоне, составляющее от нескольких часов до более 8 суток [118].

При изучении систем связей в ЦНС было показано, что используемый в нейроанатомических исследованиях маркер (фермент пероксидаза хрена) также может распространяться с помощью ретроградного транспорта [29, 37, 45]. Другие белки и, в частности, антитела к субклеточным и белковым фракциям мозга крыс (микросомам, синапосомам, гликопротеидам, ДБГ) переносятся с помощью ретроградного аксонального транспорта. Установлено также окрашивание нейрита нейронов, что свидетельствует о существовании механизмов трансклеточного аксонного транспорта и переноса веществ, а антитела связываются со специфическими мембранными участками [73, 90].

Следовательно, при решении вопросов транспорта веществ и воздействия различных факторов на аксональный транспорт следует учитывать, что весь этот процесс условно может быть подразделен на 4 фазы:

- движение молекул веществ по нейриту и аксону первичного нейрона;
- выход молекул в синаптическую щель;
- взаимодействие этих молекул с постсинаптическими мембранами и специфическими рецепторами;
- изменение проводимости постсинаптической мембраны, что приводит к возбуждению или торможению постсинаптического нейрона, а также механизмам активного захвата и интернализации транспортируемой молекулы в цитоплазму постсинаптического нейрона.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что большинство альтерирующих факторов воздействует, главным образом, на биохимические фазы транссинаптического переноса молекул, существенно не влияя на электрическую возбудимость постсинаптического нейрона, проводимость, а также аксональный транспорт молекул веществ. Не исключено, однако, что эти факторы оказывают суммарный эффект действия на различные участки нейрона и образования ЦНС.

Ретроградный аксональный транспорт участвует в регуляции белкового синтеза в телах нейронов, который

резко нарушается после перерезки аксонов, что сопровождается хроматолизом, и коррелирует с временем, необходимым для переноса молекул веществ от зоны перерезки аксонов до тел клеток.

Нейроанатомической основой движения молекул, используемой для быстрого аксонного транспорта, являются многочисленные полиморфные везикулы и некоторые органоиды (митохондрии и др.), содержащие вещества, которые транспортируются в отростках нервных клеток. По мнению исследователей, транссинаптический перенос веществ с большой молекулярной массой (макромолекул) и органоидов из аксона I нейрона в отростки и клеточные тела следующих обеспечивается благодаря эндоцитозу, который является и механизмом установленного транспорта цитоплазматических белков из одних нейронов в другие. Транснейрональный перенос белков и, в частности, нативной пероксидазы хрена по соответствующей цепи нейронов затруднен. Однако, при инъекции в глаз крысам конъюгатов пероксидазы хрена с агглютинином зародыша пшеницы, холерным токсином или В-субъединицей холерного токсина межнейрональный транспорт в зрительной системе восстанавливается. Пероксидаза хрена обнаруживалась в верхнем двухолмии, наружном колленчатом теле и даже контралатеральной зрительной коре [112]. Следовательно, в эволюционно древних системах анализаторов, к которым относятся зрительный и обонятельный, эффективный межнейрональный перенос транспортируемых по аксонам молекул белков и пептидов обнаруживается только при наличии белка-транспортера экзогенного или эндогенного происхождения (см. также [36, 82]). Соединяясь, в частности, с гликопротеинами обонятельных нейронов, молекулы одних веществ разрушаются в течение нескольких часов, а другие являются метаболически стабильными, как и пептидный остаток, к которому они прикрепляются [54].

Изучение динамики и визуализация транспортного процесса *in vivo* позволили установить, что везикулы, содержащие молекулы веществ, и более крупные ультраструктурные образования клеток, как правило, совершают в аксонах короткие быстрые движения в антероградном направлении, затем останавливаются, часто двигаются немного назад и в сторону, вновь останавливаются, а затем осуществляют быстрое движение в основном направлении [42].

Для осуществления быстрого аксонного транспорта требуются значительные затраты АТФ с целью поддержания средней скорости 5 мкм/с (приблизительно 410 мм/сут) и для сохранения пространственной структурно-функциональной организации системы микротрубочек и нейрофиламентов нейритов — специализированной транспортной системы. Антероградный аксональный транспорт веществ представляет собой дискретный процесс. Он обеспечивает движение отдельных белковых молекул с разными скоростями — значительно выше 400 мм/сут, а также 2 мм/сут и 0,3 мм/сут.

Вышеназванные различия удалось объяснить благодаря разрабатываемой структурной гипотезе внутринейронального транспорта. Согласно представлению данной гипотезы, транспортируемые по аксонам молекулы, продвигающиеся с разной скоростью, представляют либо отдельные макромолекулярные комплексы растворимых белков, локализованных во внутриаксональных органоидах (тубулах и везикулах), или молекулы, свободно располагающиеся в аксоплазме и образующие комплексы с

ультраструктурными субъединицами микротрубочек, или связанные фибриллами с нейрофиламентами и гладким эндоплазматическим ретикуломом [69, 88]. Кроме того, фибриллы обеспечивают взаимодействие микротрубочек не только друг с другом и с внешней мембраной аксона, но и с растворимыми элементами аксоплазматического матрикса [79]. Органеллы, филаменты и микротрубочки нейритов обеспечивают реализацию вышеуказанной средней скорости антероградного транспорта, т.е. продвижение сформированных субклеточных структур, а не отдельных белков [113]. Медленно транспортируемые по аксонам зрительного нерва крысы белки (актин, тубулиновые субъединицы и нейрофиламентные белки) синтезируются в популяции свободных полисомов нейронов, а белки быстрого аксонального транспорта, среди которых преобладают кислые высокомолекулярные белки, по-видимому, синтезируются гранулярным эндоплазматическим ретикуломом [58].

Доказательством этой гипотезы является то, что вещества, разрушающие микротрубочки (винбластин, подофиллин, и особенно колхицин), или дозозависимо нарушающие их структуру, тормозят быстрый аксональный транспорт молекул белков в зрительном и обонятельном нервах. Эти реакции особенно выражены после продолжительного действия микротубулярных разрушающих факторов [83]. В частности, в случае структурной дезорганизации системы микротрубочек и нейрофиламентов аксонов колхицином, актиномицином и другими веществами, отмечается нарушение или полное прекращение быстрого аксонального транспорта молекул белков и некоторых органоидов, которые в нормальных условиях в присутствии АТФ перемещаются вдоль транспортных филаментов. В рассматриваемом транспортном процессе движение обеспечивается комплексом молекул динеина и миозина, реализующих свою функцию благодаря использованию энергии АТФ. Следовательно, быстрый аксональный транспорт осуществляется в результате транспортировки везикул и клеточных органелл вдоль микротрубочек и нейрофиламентов [104].

Кроме быстрого аксонного транспорта установлен интенсивно осуществляемый медленный или ретроградный аксональный транспорт веществ [40]. Ретроградный аксональный транспорт в основном связан с переносом белковых молекул и активностью специфических протеаз [94]. В частности белки тубулин и актин движутся по аксону со средней скоростью 1 и 5 мм/сут, другие белки-ферменты и их фрагменты, связанные с актином и тубулином, движутся с аналогичной скоростью, приблизительно соответствующей темпам формирования в нейритах микротрубочек и включения вышеназванных молекул белков в активно формирующийся конец микротрубочки или нейрофиламента. С другой стороны, данный механизм медленного аксонного транспорта лежит в основе роста аксона и объективно отражает его ограниченные возможности в системе внутри- и транснейронального переноса молекул веществ.

3. Перспективы и возможности практического использования аксонального транспорта веществ

Аксональный транспорт веществ, и особенно его антероградная (быстрая) разновидность, принимает участие в реализации сложных физиологических реакций организма, служит механизмом обмена молекул веществ и сигналов в центральной нервной системе, в развитии патологических процессов, а также играет важную роль в облег-

ченном доступе молекул биологически активных веществ и препаратов в образования периферической и центральной нервной системы. В обонятельном анализаторе эти процессы осуществляются, главным образом, с вовлечением антероградного транспорта, что обеспечивает адекватную приспособительную реакцию организма на внешние раздражители химической природы.

Исторической предпосылкой использования такого подхода в нейробиологии и нейрофармакологии явились данные о том, что не только белки, но и крупные структуры и даже возбудители заболеваний могут достигать различных образований мозга при взаимодействии с мембранами нервных клеток. Так, белок токсина столбняка активно захватывается окончаниями нервных клеток и транспортируется к телу нейрона, после чего развивается типичная клиническая картина заболевания, сопровождаемая судорожными реакциями и опистотонусом [48]. После аппликации маркера WGA, конъюгированного с пероксидазой хрена (WGA-HR), в вомероназальный орган обонятельной системы крыс, на обонятельный эпителий или после инъекции его в обонятельную луковицу животных продукты реакции с WGA-HR наблюдались в различных областях окончаний аксонов нейронов II порядка обонятельной системы. Они выявлены в постеромедиальном кортикальном ядре миндалины, ипси- и контралатеральной первичной обонятельной коре. Эти продукты достигают указанных зон, как и в зрительную соматосенсорную и лимбическую систему благодаря механизму антероградного транс-синаптического транспорта [63].

С другой стороны, под влиянием фактора роста нервной ткани отмечается повышенная интенсивность белкового синтеза в телах гипертрофированных симпатических нервных клеток взрослых мышей и усиление темпов их миграции в аксоны нейронов [21]. Данные Hansson H.-A. et al. (1987) показали, что подобно многим белковым молекулам ростовые факторы и цитокины с молекулярной массой свыше 120 кД, в частности, инсулиноподобный фактор роста, синтезируются в телах сенсорных и моторных нейронов [56]. В дальнейшем эти вещества переносятся в аксоплазму нервов взрослых животных и транспортируются как в антероградном, так и в ретроградном направлении, оказывая влияние на клетки иннервируемых тканей и органов или на процесс собственного синтеза [2, 14].

В настоящее время механизм воздействия экзогенно введенных ростовых факторов на нейроны и внутриклеточный аксональный транспорт рассматривается как триединая система, возникающая после связывания их с рецепторами. Она включает:

- влияние на мембранные процессы и трансмембранную проницаемость ионов;
- изменение активности процессов внутриклеточного синтеза цитокинов;
- поступление экзогенного ростового фактора в цитоплазму нейронов с последующим его внутриклеточным процессингом.

Во-первых, белки плазмы крови увеличивают ионный транспорт через натриевые каналы нейронов а низкомолекулярные фракции обладают ингибирующей активностью на этот процесс, что не исключает возможности связывания этих молекул с клеточной мембраной [3].

Во-вторых, быстрый аксональный транспорт молекул реализуется по афферентной системе обонятельных ана-

лизаторов только после связывания молекул белков, токсинов и даже возбудителей с различными участками рецепторной поверхности первых обонятельных нейронов. После рецепции молекул веществ, в клетках происходит повышение уровня циклического АМФ, увеличение степени фосфорилирования белков потенциалзависимых натриевых каналов, что сопровождается поступлением (интернализацией) этих веществ в цитоплазму нервных отростков [20, 92].

И наконец, повышенная концентрация в культуральной среде инкубации нейронов эпидермального фактора роста или инсулиноподобного ростового фактора II усиливает процесс связывания цитокинов, и особенно нейротрофина фактора роста нервов (NGF), с рецепторами мембран клеток (обеспечивая трансмембранную сигнализацию). В последующем происходит интернализация этих комплексов, т.е. перемещение рецептора, связанного с ростовыми факторами, внутрь клетки с клеточной поверхности. Затем поглощенные частицы собираются в крупные агрегаты, и в дальнейшем отмечается либо аксональный транспорт метки, либо деградация цитокина в лизосомах нейронов [59, 68, 86].

С другой стороны, ретроградный транспорт низкомолекулярных веществ и более крупных молекул, органоидов и даже вирусов можно проиллюстрировать присущей для нейротропной группы вирусов (например, вирусы герпеса, полиомиелита и бешенства) способностью проникать в аксоны и двигаться с помощью медленного центростремительного транспорта к телу нейрона, где и реализуется их токсическое действие. Тем не менее, способность аксонального транспорта переносить вирусы в ЦНС может быть использована с большой эффективностью в терапевтических целях. Так, например, в настоящее время разработаны методики, позволяющие вводить отдельные гены непосредственно в мозг человека или животных при помощи вирусных векторов-носителей (см., например, [47, 119]). Проникая в клетки, вирусы встраиваются в геном, приводя к экспрессии введенного гена в течение некоторого времени. Данные подходы позволяют осуществлять эффективную генную терапию, например, приводя к синтезу в отдельных областях мозга белков, недостаток которых ранее вызвал патологию. На экспериментальных моделях такие подходы могут быть использованы для избирательного введения генов в отдельные мозговые структуры в различных условиях патогенеза (например, на фоне вызванной нейродегенерации, либо при введении ранее отсутствующих генов мутантам-нокаутам). Применительно к человеку, одним из перспективных и доступных методов введения таких генов в мозг можно считать интраназальный транспорт (см. дискуссию в [11]). Локальное введение генов в мозг при помощи аденовирусов может быть перспективным методом терапии рака мозга, а также специфических нейродегенеративных расстройств. Интраназальный путь введения новых генов в ЦНС является наиболее перспективным, неинвазивным и быстрым.

Обнаружение феномена РНК-интерференции (способности клетки реагировать на появление двухнитевой РНК (дРНК) разрушением цитоплазматической мРНК, гомологичной «обнаруженной» дРНК [106–108]) открывает новые перспективы модуляции активности мозга при помощи введения в отделы мозга малых фрагментов дРНК, приводящего к избирательному подавлению эксп-

рессии генов-мишеней. Подобный подход, получивший название генетического нок-дауна (knock-down) валидирован поведенчески и нейрофизиологически на мышах [106-108] и, с учетом того, что структура человеческого генома на сегодняшний день полностью расшифрована, может представлять качественно новый возможный подход к терапии патологий ЦНС человека. Как и в случае введения в ЦНС вирусов с новыми генами (см. выше), интраназальное введение дРНК с целью временного выключения активности ряда генов в мозге является важной перспективой как для использования в экспериментальных моделях, так и в качестве будущего терапевтического средства. Общей особенностью транспорта в данном случае может быть продвижение вирусов или нуклеиновых кислот (с последующим проникновением в нейроны и оказанием биологического действия) по структурам обонятельного мозга — важным эмоциогенным центрам ЦНС.

В настоящее время накоплен огромный экспериментальный и клинический опыт, который свидетельствует, что полноценное функционирование различных видов внутриклеточного транспорта невозможно без сохранения структурно-функциональной целостности нейронов и адекватного метаболизма в образованиях ЦНС. Установлено, что воздействие на организм различных неблагоприятных факторов сопровождается нарушением быстрого аксонального транспорта веществ и их поступления в образования центральной нервной системы. Такие нарушения были обнаружены, в частности, при охлаждении, хронической интоксикации веществами различного генеза (соли тяжелых металлов — кобальт, контакт со смазочными жидкостями и промышленными растворителями — акриламид), передозировке лекарственных препаратов (местные анестетики, противоопухолевое средство винбластин), различных длительно текущих заболеваниях (диабет), алкогольной полинейропатии, авитаминозе [105].

Недавно были проведены исследования роли нейротрофических факторов в патогенезе и лечении различных нейропатий. Установлено, что 2-х-месячное применение инсулиноподобного ростового фактора I (IGF-I) у животных с хронической диабетической нейропатией, возникающей при экспериментальном стрептозотоцининодуцированном диабете, приводит к выраженной нормализации нейродистрофических расстройств без влияния на тяжесть течения диабета, в отличие от низких доз инсулина. Однако, передозировка IGF-I может вызвать обратный эффект [97].

Имеет значение не только действующий на организм фактор, но и условия, при которых осуществляется это воздействие. Показано, что местный анестетик тетракаин тормозит быстрый аксональный транспорт на 43% при pH 7,2 и более выражено (на 96%) при pH 8,2 [71,95]. Эта проблема имеет особое значение в тех случаях, когда неблагоприятные факторы и токсические вещества воздействуют на организм человека и животных длительно и непрерывно, что сопровождается развитием тяжелых органических или необратимых изменений в телах нейронов и в нейритах (нейропатия), и приводит к нарушениям аксонального транспорта. Воздействие такими нейротоксическими и митотическими ингибиторами как гексакрбон и фосфорорганические соединения, вызывает развитие нейропатий (в том числе нейроаксональной дистрофии), сегментной демиелинизации, различных семейных нейроаксональных дистрофий [77, 80]. Влияние раз-

личных токсических факторов сопровождается также накоплением ионов Ca^{2+} и приводит к поражению аксонов, которое отмечается и при травме, ишемии или аксономии [76]. Было показано, в частности, что при инсульте в ткани мозга возрастает концентрация лактата и глюкозы с одновременным резким уменьшением содержания общих N-ацетил-аспартата (нейроаксонального маркера) и креатина, а также глутамата. Эти изменения прямо указывают на активацию гликолиза, ухудшение митохондриального окислительного энергообмена серого вещества коры мозга и мозжечка и повышение анаэробного метаболизма в макрофагах и других глиальных клетках (астроцитах), в которых резко возрастает концентрация так называемого глиального маркера — миоинозитола. По мнению Wilchowski et al. (1999), эти данные свидетельствуют, что нейроаксональное повреждение (и, следовательно, — аксональный транспорт веществ) изменяется не только в зоне ишемического структурного повреждения, но и значительно дистальнее [116]. Это, в свою очередь, сопровождается уменьшением скорости проведения импульсной активности по нерву, а также селективным поражением аксонального транспорта, что приводит к уменьшению скорости медленного, но не быстрого транспорта [78]. Длительное воздействие на крыс акриламида (в дозе 30 мг/кг внутрибрюшинно) также сопровождается замедлением ретроградного аксонального транспорта белков с Мм 145 кД нейрофиламентов. Причиной этого является развитие акриламидной нейропатии (отмечается достоверное увеличение диаметра крупных миелиновых волокон, неправильная ориентация и уменьшение числа нейрофиламентов). Наблюдается также уменьшение включения метки белка в аксонах на 44 % с последующим развитием дегенерации нервно-мышечных синапсов [53].

Следует учитывать, что из интраназально введенной дозы молекул пептидов и предшественников ганглиозидов приблизительно 40% обнаруживаются в аксонах обонятельных нейронов II порядка, при этом остальные 60% будут задерживаться в области зоны их первичной рецепции [51] при сохранении интактной системы обонятельного анализатора. В случае его повреждения различной природы, в том числе и травматической, отмечаются не только ольфакторные расстройства, повреждения ольфакторных нитей и нейронов обонятельных луковиц, но и существенное затруднение использования этого пути облегченной доставки молекул биологически активных веществ и лекарств в ЦНС [1, 46].

В нашей недавней работе [66] был успешно доставлен в ЦНС крыс человеческий интерлейкин 6 (ИЛ-6, сходный с крысиным ИЛ-6), вводимый непосредственно микропипеткой в нос каплями по 5 мкл в течение 5 минут. Спустя 60 минут после введения 400 нг ИЛ-6, уровень интерлейкина оценивался во фронтальных долях при помощи метода ELISA, зарегистрировавшего порядка 20 пг/мг ИЛ-6 в опытной группе. Данные результаты указывают на то, что уже в течение 60 минут молекулы интерлейкина были эффективно доставлены аксональным транспортом в мозг (также приведя к ряду ожидаемых физиологических изменений) [66]. Полученные результаты соответствуют ранее опубликованным данным, указывающим на то, что цитокино-подобные молекулы могут достичь мозга уже в спустя 20—30 минут после интраназального введения [49, 55]. Кроме того, наши результаты оказались ценны и с практической (методологической) точки зре-

ния, поскольку вводимый цитокин являлся классическим пирогенным провоспалительным цитокином, и в работе было крайне важно обойти эти эффекты (неизбежные при системном введении). Интраназальный путь введения крупных биологически активных молекул может, таким образом, быть особенно полезен в случае нежелательных эффектов данных молекул при их введении системно.

Трансназальное назначение различных лекарственных препаратов в виде спрея свидетельствует о возможности и его перспективности для некоторых групп препаратов. В частности, интраназальное назначение препарата буторфанола (синтетического опиоидного агонист-антагонист-анальгетика) для анальгезии и послеоперационного устранения болей, для системной анестезии при амбулаторных хирургических вмешательствах, для топической анестезии в отоларингологии, у больных с хирургическими заболеваниями головы и шеи, при мигрени широко используется в современной медицинской практике [33, 35, 60, 61].

По своему терапевтическому действию трансназальное назначение опиоидного анальгетика буторфанола для подавления острых послеоперационных мышечных болей вполне сопоставимо с пероральным назначением комбинации препаратов ацетаминофена с кодеином [121]. Некоторые авторы считают, что трансназальное применение буторфанола для получения системных реакций является удобной альтернативой внутривенного и внутримышечного назначения препаратов [60]. Однако, в отличие от последних, фармакокинетика буторфанола осуществляется более замедленно, хотя не настолько, чтобы изменять назначаемую дозу препарата [87, 102].

Однако следует отметить, что не все препараты оказывают свое действие при интраназальном применении. Так, например, в случае проведения трансназальной эндоскопии и коррекции назальной перегородки было установлено, что при назначении таких топических средств как кокаин или его комбинация с вазоконстрикторным средством, рекомендуемым для локальной анестезии, для устранения боли и дискомфорта у лиц среднего и пожилого возраста, у 60 пациентов не было выявлено статистически достоверной разницы с плацебо [103]. В другом случае в ходе проспективного исследования на 152 пациентах при использовании трансназальной фиброоптической эндоскопии не было обнаружено статистически достоверных различий среди следующих 3-х групп пациентов: а) при назначении топических анестетиков, б) при назначении локального вазоконстриктора и в) в отсутствие лекарств [74]. Необходимы дальнейшие исследования в данном направлении с целью выяснения интраназальной эффективности фармакологически активных препаратов.

Заключение

Понимание принципов функционирования ольфакторных систем является важным направлением в современной нейробиологии. Обе ольфакторные системы организма — собственно обонятельный и вомероназальный (феромональный) анализаторы — являются эволюционно древними системами мозга, и их роль в поведении человека и животных хорошо задокументировано в литературе [4—13, 15, 18, 19, 65]. Важное значение ольфакторной системы не только для обоняния, но и модуляции всего по-

ведения, подчеркивают данные об использовании модели ольфактобульбекомии в качестве экспериментальной модели депрессии, и ее высокой чувствительности к антидепрессантам [114]. Присуждение в 2004 г. Нобелевской премии исследователям в области физиологии обоняния Р. Акселью и Л. Бак [25, 34] может служить стимулом тем исследователям, которые изучают роль обонятельного анализатора в ЦНС. Тем не менее, факт сопряжения обоняния и лимбической (эмоциогенной) системы мозга, а также специфика нейроанатомической организации обонятельного анализатора открывают дополнительные, «несенсорные» возможности для модуляции ЦНС.

Накопленный к настоящему времени экспериментальный и клинический опыт позволяет сделать вывод о том, что для некоторых групп препаратов и биологически активных веществ интраназальный путь введения соответствует по своей эффективности внутривенному и внутримышечному и, таким образом, может с успехом использоваться с прикладной целью для решения конкретных задач [28, 55, 62, 72, 93, 100, 115]. В ряде случаев (см., например, [67]) интраназальный путь введения веществ в ЦНС является самым эффективным среди всех других известных способов (за исключением введения собственно в мозг). В других случаях он является малоэффективным или эффект отсутствует вовсе. По нашему мнению, одной из ведущих задач исследователей на нынешнем этапе развития фундаментальной нейронауки и различных прикладных неврологических дисциплин является поиск подходов для осуществления ускоренного и облегченного доступа молекул биологически активных веществ и лекарственных препаратов в центральную и периферическую нервную систему, изучение проблемы восстановления нейритов после их деструкции, а также механизмов активного транспорта веществ по аксонам.

Список литературы

1. Бахарев В.Д. Клиническая нейрофизиология регуляторных пептидов. — Свердловск: Изд-во Урал. Ин-та, 1989. — 136 с.
2. Волков Е.М., Полетаев Г.И. Нейротрофический контроль мембранного потенциала покоя фазных мышечных волокон лягушки // Физиол. журн. СССР. — 1981. — Т. 67, № 12. — С. 1807-1813.
3. Зубов А.Н., Писарева Л.Н., Иванова Г.И., Носырева Е.Д. Влияние плазмы, сыворотки крови и ее фракций на активность натриевых каналов клеток нейробластомы // Цитология — 1988. — Т. 30, № 12. — С. 1487-1491.
4. Калуев А.В. Вомероназальный орган и его роль в формировании поведения человека // Арх. психиатрии — 2000. — № 1. — С. 113-117.
5. Калуев А.В. Роль обонятельного анализатора в психофармакологии // Тавр. журн. психиатрии — 2002. — № 2. — С. 6-8.
6. Калуев А.В. «Ольфакторная» фармакология и нарушения полового поведения человека // Тавр. журн. психиатрии — 2002. — № 3. — С. 75-77.
7. Калуев А.В. Нейробиологические проблемы ольфакторных систем // Современные проблемы биологической психиатрии и наркологии — 2003. — Томск. — С. 139-142.
8. Калуев А.В., Макачук Н.Е., Рытикова Л.С. Экспериментальная anosmia у крыс как динамическая модель тревожно-депрессивного синдрома // XXX Всерос. сов. пробл. ВМД. — 2000. — С-Пetersburg. — С. 275-276.
9. Калуев А.В., Кирюхина Н.В. Ассоциативное эмоционально-селективное «обоняние» при anosmia: анализ и перспективы терапии // Бехтеревские чтения — 2003. — Киров. — С. 203-209.
10. Калуев А.В., Кирюхина Н.В. Anosmia, ассоциативное «обоняние» и проблемы сенсорного протезирования // Росс. ото-риноларингология — 2004. — Т. 2, № 9. — С. 3-7.
11. Калуев А.В. Актуальные проблемы современной биологической психиатрии // Псих. здоровье — 2006. — № 1. — С. 34-47.

12. Карамян А.И., Солертинская Т.Н. О некоторых особенностях развития гипоталамо-телэнцефальных взаимоотношений у различных представителей позвоночных / Структурная, функциональная и нейрохимическая организация эмоций. — Л.: Наука, 1971. — С. 66.
13. Карамян А.И., Солертинская Т.Н. О сравнительно-физиологических особенностях функциональных взаимоотношений гипоталамуса, обонятельной и лимбической систем мозга // Физиол. журн. СССР. — 1972. — Т. 58. — С. 974.
14. Лукашевич Е.Ф., Иванова А.Г., Станкевич В.И., Шляхова Е.А. Влияние блокирования аксоплазматического транспорта и денервации на активность и изомолекулярные спектры некоторых дегидрогеназ в мышцах крыс // Укр.биохим. журн. — 1982. — Т. 54, № 2. — С. 207-210.
15. Макаручук Н.Е. Влияние аносмии на половой диморфизм паттернов поведения ориентировочно-исследовательского, эмоционального и пассивно-оборонительного поведения у крыс // Журн. ВНД им. И.П. Павлова — 1998. — Т. 48, № 6. — С. 997-1003.
16. Макаручук Н.Е., Калусев А.В. Обоняние и поведение. — К.: КСФ, 2000. — 148 с.
17. Поленов А.Л. Гипоталамическая нейросекреция. — Л.: Наука, 1971. — 157 с.
18. Рязанцев С.В. Тайна запахов и звуков. — М.: РОСАД, 1997. — 544 с.
19. Рязанцев С.В. Тайна запахов и звуков. Нос. — М.: АСТ, 2005. — 274 с.
20. Шаронова И.Н., Хаспеков Л.Г., Брежестовский П.Д. Свойства глутамат-активируемых одиночных каналов в мембране культивируемых нейронов гиппокампа // Биол. мембраны — 1988. — Т. 5, № 10. — С. 1091-1099.
21. Ярыгин В.Н., Ионов Б.В. Автордиографическое исследование синтеза белка в перикарионах и миграции его в аксоны гипертрофированных симпатических нейронов // Докл. АН СССР. — 1973. — Т. 208, № 5. — С. 1253-1256.
22. Aldskogius H., Barron K.D., Regal R. Axon reaction in dorsal motor vagal and hypoglossal neurons of the adult rat. Light microscopy and RNA-cytochemistry // J. Comp. Neurol. — 1980. — Vol. 193. — P. 165-177.
23. Antonian E., Perry G.W., Grafstein B. Fast axonally transported proteins in regenerating goldfish optic nerve: effect of abolishing electrophysiological activity with TTX // Brain Res. — 1987. — Vol. 400. — P. 403-408.
24. Axel R. Development of the olfactory system // Proc. 13th Meet. Int. Soc. Dev. Neurosci. (Heidelberg). — 2000. — P. 112.
25. Axel R. Scents and sensibility: a molecular logic of olfactory perception // Nobel lecture. 2004. — P. 234-256.
26. Bahr M. Re-Expression of target-specific guidance cues for regenerating axons after CNS lesions // Degenerat. Regenerat. CNS (St.Moritz, Switzerland) — 1996. — P. 7.
27. Baker P.F., Carruthers A. Transport of sugars and amino acids // Curr. Top. Membr. Transp. — 1984. — Vol. 22. — P. 91-130.
28. Barakat N.S., Omar S.A., Ahmed A.A.E. Carbamazepine uptake into rat brain following intra-olfactory transport // J. Pharm. Pharmacol. — 2006. — Vol. 58. — P. 63-72.
29. Bentivoglio M., Macchi G., Rossini P., Tempesta E. The HRP retrograde axonal transport in the hodological experimental studies on the CNS // Lav. Neuropsichiat. — 1978. — Vol. 62, Suppl. — P. 79-83.
30. Bernhardi R., Alvares J. Is the supply of axoplasmic proteins a burden for the cell body Morphometry of sensory neurons and amino acid incorporation into their cell bodies // Brain Res. — 1989. — Vol. 478. — P. 301-308.
31. Bonhoeffer F. Axonal pathfinding // Proc. 13th Meet. Int. Soc. Dev. Neurosci. (Heidelberg). — 2000. — P. 201.
32. Bruch R.C., Kalinoski D.L., Kare M. R. Biochemistry of vertebrate olfaction and taste // Ann. Rev. Nutr. — 1988. — Vol. 8. — P. 21-42.
33. Bryson G.L., Baker J., Bragg P.R. Patient-controlled transnasal butorphanol analgesia following outpatient surgery // Can. J. Anaesth. — 1999. — Vol. 46. — P. 299.
34. Buck L. Unraveling the sense of smell // Nobel lecture. — 2004. — P. 267-283.
35. Cannon C.R. Transnasal butorphanol: pain relief in the head and neck patient // Otolaryngol. Head Neck Surg. — 1997. — Vol. 116. — P. 197-200.
36. Catini C., Mayer G., Franchi A., Rontani O. About the physiological role of mastocytosis: Is exocytosis a rhythmic event? A study on rat thyroid gland // Cell Biol. Int. Repts. — 1986. — Vol. 10. — P. 587.
37. Cilveti A., Fernandez-Ortega I., Solano A., Smith-Agreda J., Lapeira M. Axonal transport and neuronal maturation // Anat. Anz. — 1984. — Vol. 156. — P. 501-503.
38. Chao L.-P., Kan K.-S., Hung F.-M. Immunohistochemical localization of choline acetyltransferase in rabbit forebrain // Brain Res. — 1982. — Vol. 235. — P. 65-82.
39. Collins G.G.S., Probett G.A. Aspartate and not glutamate is likely transmitter of the rat lateral olfactory tract fibres // Brain Res. — 1981. — Vol. 209. — P. 231-234.
40. Cornwall J., Phillipson O.T. A method for the multiple retrograde labelling of cortical projection neurones in CNS in the rat // J. Physiol. — 1988. — Vol. 401. — P. 24.
41. Couraud J.Y., Giamberardino L.D. Axonal transport of acetylcholinesterase molecular forms in chicken sciatic nerve // Neurosci. Lett. — 1978. — Suppl. 1. — P. 9.
42. Cuadras J. A mechanism for macromolecular transfer from glia to neuron cell body in crayfish // Experientia — 1985. — Vol. 41. — P. 1590-1591.
43. Dahlstrom A., Larsson P.A., Carlson S.S., Boj S. Localization and axonal transport of immunoreactive cholinergic organelles in rat motor neurons — an immunofluorescent study // Neuroscience — 1985. — Vol. 14. — P. 607-625.
44. Dalsgaard C.-J., Stains W., Bjorklund H., Haegerstrand A. et al. Sensory transmitter candidates and their role in the periphery // Histochem. Cell Biol. Auton. Neurons Paraganglia. — 1987. — P. 39-42.
45. Daniel H., Bollard J.M., Angaut P., Batini C. The interpositus-rubrospinal system. Anatomical tracing of motor control pathway in the rat // Neurosci. Res. — 1987. — Vol. 5. — P. 87-112.
46. Delank K.W., Fecher G. Pathophysiology of post-traumatic anosmia // Laryngorhinootologie — 1996. — Vol. 75. — P. 154-159.
47. Draghia R., Caillaud C., Manicom R., Pavirani A., Kahn A., Poenaru L. Gene delivery into the central nervous system by nasal instillation in rats // Gene Ther. — 1995. — Vol. 2. — P. 418-423.
48. Drake P.F., Oblinger M.M., Lasek R.J. Synthesis and fast axonal transport of proteins in the isolated Aplysia nervous system // Brain Res. — 1985. — Vol. 332. — P. 47-57.
49. Dufes C., Olivier J.C., Gaillard F., Gaillard A. et al. Brain delivery of vasoactive intestinal peptide (VIP) following nasal administration to rats // Int. J. Pharm. — 2003. — Vol. 255. — P. 87-97.
50. Fishelson L. Comparative morphology and cytology of the olfactory organs in Moray eels with remarks on their foraging behavior // Anat. Rec. — 1995. — Vol. 243. — P. 403-412.
51. Gammon C.M., Goodrum J.F., Toews A.D., Okabe A., Morell P. Axonal transport of glycoconjugates in the rat visual system // J. Neurochem. — 1985. — Vol. 44. — P. 376-387.
52. Gil-Carcedo L.M., Alonso M.V., Gayoso M., Al-Majdalawi A. Study on connections between olfactory receptor site and olfactory bulb by using anterograde and retrograde axonal transport of horseradish peroxidase (HRP) // Rhinology — 1988. — Suppl. 1. — P. 58.
53. Gold B. G., Griffin J. W., Price D. L. Slow axonal transport in acrylamide neuropathy: different abnormalities produced by single-dose and continuous administration // J. Neurosci. — 1985. — Vol. 5. — P. 1755-1768.
54. Goodrum J.F., Morell P. Analysis of the apparent biphasic axonal transport kinetics of fucosylated glycoproteins // J. Neurosci. — 1984. — Vol. 4. — P. 1830-1839.
55. Graff C.L., Pollack G.M. Nasal drug administration: potential for targeted central nervous system delivery // J. Pharm. Sci. — 2005. — Vol. 94, N. 6. — P. 1187-1195.
56. Hansson H.-A., Rozell B., Skottner A. Rapid axoplasmic transport of insulin-like growth factor I in the sciatic nerve of adult rats // Cell Tissue Res. — 1987. — Vol. 247. — P. 241-247.
57. Herrmann K. Taeniopygia guttata castanotis. Monocular deprivation affects neuron size in the electrostriatum of the zebra finch brain // Brain Res. — 1986. — Vol. 379. — P. 143-146.
58. Hill W.D., Tytell M. Subcellular localization of radiolabeled axonally transported proteins in retinal ganglion cell synaptic terminals // Anat. Res. — 1987. — Vol. 218. — P. A62-A63.
59. Hof R.J., Vant D., Libert H.K., Nuijdens R. et al. Dynamics of epidermal growth factor receptor internalization studied by Nanovid light microscopy and electron microscopy in combination with immunogold labeling // Eur. J. Cell Biol. — 1989. — Vol. 48. — P. 5-13.
60. Homan R.V. Transnasal butorphanol // Am. Fam. Physician — 1994. — Vol. 49. — P. 188-192.
61. Hogikyan N.D. Transnasal endoscopic examination of the subglottis and trachea using topical anesthesia in the otolaryngology clinic // Laryngoscope — 1999. — Vol. 109, N 7, Pt. 1. — P. 1170-1173.

62. Huber V.V., Arulanandam B.P., Arnaboldi P.M., Elmore M.K. et al. 2003. Delivery of IL-12 intranasally leads to reduced IL-12-mediated toxicity // *Int. Immunopharmacol.* — 2003. — Vol. 3. — P. 801-809.
63. Itaya S.K. Anterograde transsynaptic transport of WGA-HRP in rat olfactory pathways // *Brain Res.* — 1987. — Vol. 409. — P. 205-214.
64. Kalia M., DiPalma J.R. Ganglioside-induced acceleration of axonal transport following nerve crush injury in the rat // *Neurosci. Lett.* — 1982. — Vol. 34. — P. 1-5.
65. Kalueff A.V., Maisky V.A., Pilyavsky A.I., Makarchuk N.E. Persistent c-fos expression and NADPH-d reactivity in the medulla and the lumbar spinal cord in rat with short-term peripheral anosmia // *Neurosci. Lett.* — 2001. — № 3. — P. 131-134.
66. Kalueff A.V., Lehtimäki K., Ylinen A., Honkaniemi J., Peltola J. Intranasal administration of human IL-6 increases the severity of chemically induced seizures in rats // *Neurosci. Lett.* — 2004. — Vol. 365. — P. 106-110.
67. Kanayama Y., Tsuji T., Enomoto S., Amano R. Multitracer screening: Brain delivery of trace elements by eight different administration methods // *BioMetals* — 2005. — Vol. 18. — P. 553-565.
68. Kaplan D. Neurotrophin signalling // *Proc. 13th Meet. Int. Soc. Dev. Neurosci. (Heidelberg)*. — 2000. — P. 86.
69. Kasa P., Rakonczay Z. Histochemical and biochemical demonstration of the molecular forms of acetylcholinesterase in peripheral nerve of rat // *Acta Histochem.* — 1982. — Vol. 70. — P. 244-257.
70. Larsson O.M., Griffiths R., Allen I.C., Schousboe A. Mutual inhibition kinetic analysis of -aminobutyric acid, taurine and -alanine high-affinity transport into neurons and astrocytes: evidence for similarity between the taurine and -alanine carriers in both cell types // *J. Neurochem.* — 1986. — Vol. 47. — P. 426-432.
71. Lavoie P.A. Inhibition of fast axonal transport in vitro by tetracaine: an increase in potency at alkaline pH, and no change in potency in calcium-depleted nerves // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 1982. — Vol. 60. — P. 1715-1720.
72. Lawrence D. Intranasal delivery could be used to administer drugs directly to the brain // *Lancet* — 2002. — Vol. 359. — P. 1674.
73. Lees G.J. Inhibition of the retrograde axonal transport of dopamine—hydroxylase antibodies by the calcium ionophore A23187 // *J. Brain Res.* — 1985. — Vol. 345. — P. 62-67.
74. Leder S.B., Ross D.A., Briskin K.B., Sasaki C.T. A prospective, double-blind, randomized study on the use of a topical anesthetic, vasoconstrictor, and placebo during transnasal flexible fiberoptic endoscopy // *J. Speech Lang. Hear. Res.* — 1997. — Vol. 40. — P. 1352-1357.
75. Liu X., Fawcett J.R., Thorpe R.G., DeFor T.A., Frey W.H. Intranasal administration of insulin-like growth factor-I bypasses the blood-brain barrier and protects against focal cerebral ischemic damage // *J. Neurol. Sci.* — 2001. — Vol. 187. — P. 91-97.
76. Lo Pachin R.M., Lehning E.G. Mechanism of calcium entry during axon injury and degeneration // *Tox. Appl. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 143. — P. 233-244.
77. Malandrini A., Cavallaro T., Fabrizi G.M., Berti G. et al. Ultrastructure and immunoreactivity of dystrophic axons indicate a different pathogenesis of Hallervorden-Spatz disease and infantile neuroaxonal dystrophy // *Virchows Arch.* — 1995. — Vol. 427. — P. 415-421.
78. McLean W.G., Frizell M., Sjostrand J. Pathology of axonal transport // *Handbook Neurochem.* — 1985. — Vol. 9. — P. 67-86.
79. Moram D.T., Rowley J.C. Cytoplasmic order in an invertebrate neuron // *Brain Res.* — 1974. — Vol. 74. — P. 373-377.
80. Newell K.L., Boyer P., Gomez-Tortosa E., Hobbs W. et al. Alpha-synuclein immunoreactivity is present in axonal swelling in neuroaxonal dystrophy and acute traumatic brain injury // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 1999. — Vol. 58. — P. 1263-1268.
81. Ochs S. Rate of fast axoplasmic transport in mammalian nerve fibres // *J. Physiol.* — 1972. — Vol. 227. — P. 627-645.
82. Oosawa Y., Yamagishi S. Rat brain glutamate receptors activate chloride channels in *Xenopus* oocytes coupled by inositol triphosphate and Ca^{2+} // *J. Physiol.* — 1989. — P. 223-232.
83. Paulson J.C., McClure W.O. Microtubules and axoplasmic transport // *Brain Res.* — 1974. — Vol. 73. — P. 333-337.
84. Persaud K.C., Heck G.L., DeSimone S.K., Getchell T.V., DeSimone J. A. Ion transport across the frog olfactory mucosa: The action of cyclic nucleotides on the basal and odorant-stimulated states // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1988. — Vol. 162. — P. 49-62.
85. Pickering B.T., Parish D.C., Rodriguez E.M., Gonzales C.B., Brikett S., Swann R.W. The movement of secretory product in the hypothalamo-neurohypophyseal neurons // *Anat. Anz.* — 1981. — Vol. 150. — P. 985-987.
86. Polychronakos C., Piscina R. Endocytosis of receptor-bound insulin-like growth factor II is enhanced by mannose-6-phosphate in IM9 cells // *Endocrinol.* — 1988. — Vol. 123. — P. 2943-2945.
87. Preston K.L., Sullivan J.T., Testa M., Jasinski D.R. Psychopharmacology and abuse potential of transnasal butorphanol // *Drug. Alcohol. Depend.* — 1994. — Vol. 35. — P. 159-167.
88. Quinn P.J., Freinkel N. Molecular aggregation between a phosphatidylinositol — specific phospholipase C-type enzyme and microtubules // *Biochem. Soc. Trans.* — 1973. — Vol. 1. — P. 368-369.
89. Remahl S., Hildebrand C. Myelinated non-axonal neuronal elements in the feline olfactory bulb lack sites with a nodal structural differentiation // *Brain Res.* — 1985. — Vol. 325. — P. 1-11.
90. Ritchie T.C., Fabian R.H. Axonal transport of antibodies to subcellular and protein fractions of rat brain // *CJD Brain Res.* — 1985. — Vol. 343. — P. 252-261.
91. Rodrigues E.L., Donoso A.O., Pedrosza E. A further contribution to the study of catecholamine flow in amphibian nerves // *Acta Physiol. Latinoamer.* — 1972. — Vol. 22. — P. 161-165.
92. Rosenbusch J.P. Is axonal sodium flux catalysed and regulated by solid state ionic conduction? // *Chem. Scr.* — 1987. — Vol. 27B. — P. 35-40.
93. Ross T.M., Martinez P.M., Renner J.C., Thorne R.G. et al. Intranasal administration of interferon beta bypasses the blood-brain barrier to target the central nervous system and cervical lymph nodes: a non-invasive treatment strategy for multiple sclerosis // *J. Neuroimmunol.* — 2004. — Vol. 151. — P. 66-77.
94. Sahenk Z., Lasek R. J. Inhibition of proteolysis blocks anterograde-retrograde conversion of axonally transported vesicles // *Brain Res.* — 1988. — Vol. 460. — P. 199-203.
95. Schmidt R.E., Modert C. W. Orthograde, retrograde, and turnaroud axonal transport of dopamine—hydroxylase: response to axonal injury // *J. Neurochem.* — 1984. — Vol. 43. — P. 865-870.
96. Scott J.L. Effectiveness of transnasal butorphanol for the treatment of musculoskeletal pain // *Am. J. Emerg. Med.* — 1994. — Vol. 12. — P. 469-471.
97. Schmidt R.E., Dorsey D.A., Beaudet L.N., Plurad S.B. et al. Insulin-like growth factor I reverses experimental diabetic autonomic neuropathy // *Am. J. Pathol.* — 1999. — Vol. 155. — P. 1651-1660.
98. Schwartz R.D. Autoradiographic distribution of high affinity muscarinic and nicotinic cholinergic receptors labeled with [^3H] acetylcholine in rat brain // *Life Sci.* — 1986. — Vol. 38. — P. 2111-2119.
99. Shea T., Nixon R. Differential distribution of vimentin and neurofilament protein immunoreactivity in NB2a/d1 neuroblastoma cells following neurite retraction distinguishes two separate intermediate filament systems // *Dev. Brain Res.* — 1988. — Vol. 41. — P. 298-302.
100. Shi Z., Zhang Q., Jiang X. A novel method to calculate the extent and amount of drug transported to CSF after intranasal administration // *Int. J. Pharmaceut.* — Vol. 289. — P. 159-166.
101. Shich J.Y., Leong S.K., Wong W.C. An electron microscopic study of the albino rat // *Brain Res.* — 1984. — Vol. 324. — P. 1-10.
102. Shyu W.C., Morgenthien E.A., Pittman K.A., Barbhuiya R.H. The effects of age and sex on the systemic availability and pharmacokinetics of transnasal butorphanol // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1994. — Vol. 47. — P. 57-60.
103. Singh V., Brockbank M.J., Todd G.B. Flexible transnasal endoscopy: is local anaesthetic necessary? // *J. Laryngol. Otol.* — 1997. — Vol. 111. — P. 616-618.
104. Smith R.S., Forman D.S. Organelle dynamics in lobster axons: anterograde and retrograde particulate organelles // *Brain Res.* — 1988. — Vol. 446. — P. 26-36.
105. Stone G.C., Hammerschlag R. Differential effects of cobalt on the initiation of fast axonal transport // *Cell. Mol. Neurobiol.* — 1981. — Vol. 1. — P. 3-17.
106. Thakker D.R., Natt F., Husken D., Maier R. et al. Neurochemical and behavioral consequences of widespread gene knockdown in the adult mouse brain by using nonviral RNA interference // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2004. — Vol. 101. — P. 17270-17275.

107. Thakker D.R., Natt F., Husken D., van der Putten H. et al. siRNA-mediated knockdown of the serotonin transporter in the adult mouse brain // *Mol. Psychiatry*. — 2005. — Vol. 10. — P. 782-789.
108. Thakker D.R., Hoyer D., Cryan J.F. Interfering with the brain: Use of RNA interference for understanding the pathophysiology of psychiatric and neurological disorders // *Pharmacol. Ther.* — 2006, in press.
109. Thorne R.G., Frey W.H. Delivery of neurotrophic factors to the central nervous system: pharmacokinetic considerations // *Clin. Pharmacokinet.* — 2002. — Vol. 40. — P. 907-946.
110. Thorne R.G., Emory C.R., Ala T.A., Frey W.H. Quantitative analysis of the olfactory pathway for drug delivery to the brain // *Brain Res.* — 1995. — Vol. 692. — P. 278-282.
111. Tomlinson D.R., Townsend J., Whiteley S.J. Fast orthograde axonal transport and nerve temperature in rats with experimental diabetes // *J. Physiol.* — 1985. — Vol. 358. — P.30.
112. Trojanowsky J.Q., Schmidt M.L. Interneuronal transfer of axonally transported proteins: studies with HRP and WRP conjugates of wheat germ agglutinin, cholera toxin and the B subunit of cholera toxin // *Brain Res.* — 1984. — Vol. 311. — P. 366-369.
113. Tytell M., Black M.M., Garner J.A., Lasec R.J. Axonal transport: each major rate component reflects the movement of distinct macromolecular complexes // *Science* — 1981.-Vol. 214. — P.179-181.
114. Van der Stelt H.M., Breuer M.E., Olivier B., Westenberg H.G. Permanent deficits in serotonergic functioning of olfactory bulbectomized rats: an in vivo microdialysis study // *Biol. Psychiatry* — 2005. — Vol. 57. — P. 1061-1067.
115. Vyas T.K., Shahiwala A., Marathe S., Misra A. Intranasal drug delivery for brain targeting // *Curr. Drug Deliv.* — 2005. — Vol. 2. — P. 165-175.
116. Wilichowski E., Pouwels P.J., Frahm J., Hanefeld F. Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of cerebral metabolic disturbances in patients with MELAS // *Neuropediatrics* — 1999. — Vol. 30. — P. 256-263.
117. Willard M.B. Techniques for studying axonally transported proteins // *Curr. Meth. Cell. Neurobiol.* — 1984. — Vol. 2. — P. 35-84.
118. Willard M., Cowan W., Maxwell V., Roy P. The polypeptide composition of intra-axonally transported proteins: Evidence for four transport velocities // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 1974. — Vol. 71. — P. 2183-2187.
119. Williams M.A., Turchan J., Lu Y., Nath A., Drachman D.B. Protection of human cerebral neurons from neurodegenerative insults by gene delivery of soluble tumor necrosis factor p75 receptor // *Exp. Brain Res.* — 2005. — Vol. 165. — P. 383-391.
120. Wolf G. The influence of neuropeptides on hyperreactive nasal disorders // *Rhinology* — 1988. Suppl. 1. — P. 141.
121. Wolford R., Kahler J., Mishra P., Vasilenko P., De Young R. A prospective comparison of transnasal butorphanol and acetaminophen with codeine for the relief of acute musculoskeletal pain // *Am. J. Emerg. Med.* — 1997. — Vol. 15. — P. 101-103.

Morpho-functional aspects of brain olfactory pathways and axonal transport

MAKARENKO A.N., GRIGORIEVA T.I., KALUEFF A.V.

Institute of Pharmacology AMSU, Center for Physiology and Biochemical Research, Kiev, Ukraine

Complex organization of olfactory pathways not only determines the preciseness of chemosensory functions, but also can be used to deliver substances to the brain via axonal transport. In this paper, we review the extensive literature on axonal transport of various substances administered intranasally, and outline its utility for the targeted drugs delivery to the brain.

Лекция: Роль ГАМК в патогенезе тревоги и депрессии — нейрогенетика, нейрохимия и нейрофизиология

КАЛУЕВ А.В.

Национальный Институт психического здоровья, Бетесда, США

В настоящей работе рассматриваются клинические и экспериментальные нейрогенетические, метаболические и нейроанатомические данные, подтверждающие роль ГАМК-ергических дисфункций в патогенезе тревоги и депрессии.

Ключевые слова: ГАМК, тревога, депрессия, общие механизмы патогенеза

Введение

Стресс играет ведущую роль в патогенезе ЦНС, вызывая тревогу и депрессию — наиболее распространенные серьезные психические расстройства [6, 52, 59, 69—73, 95, 175, 176, 209—213, 325]. Данные заболевания обладают гетерогенностью, коморбидностью друг с другом и другими расстройствами, сложной нейрохимией и перекрыванием патогенетических механизмов [59, 109, 209, 221, 231, 254, 239, 300], подчеркивая необходимость дальнейшего изучения природы их патогенеза. Несмотря на существенные различия в симптомах, многие клинические признаки тревоги и депрессии также весьма сходны, приводя к тому, что умеренную тревогу и умеренную депрессию сложно различить в клинике. Среди всех стрессорных патологий ЦНС, именно тревога и депрессия обладают наибольшей тропностью друг к другу: около 60% тревожных патологий сопровождается депрессией, а 60—90% пациентов с депрессией отмечают повышенный уровень тревоги. Кроме клинических данных, существуют многочисленные экспериментальные (животные) модели тревожности и депрессии, позволяющие моделировать эти расстройства у животных и проводить важные параллели с патогенезом ЦНС человека (Приложение I).

В литературе обсуждаются различные механизмы, «сопрягающие» тревожный и депрессивный компоненты ЦНС в рамках единого патогенетического процесса (см. детали в [1]). Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) — основной медиатор ЦНС, на долю которого приходится до 70% всех нейронов мозга [54, 156, 157]. Дисфункции центральной ГАМК у человека и животных традиционно ассоциировались с патогенезом тревожности [142, 143, 178, 203, 210, 212, 232]. За последние 30 лет накоплено большое количество данных, указывающих на роль ГАМК в патогенезе депрессии [32, 33, 54, 82, 93, 162, 168, 171—174, 215, 224—228, 230, 253, 282, 304, 312], позволяя допустить общее патогенетическое ГАМК-ергическое звено данных патологий мозга. Ранее [1, 2, 96, 97] подробно анализировались клинические и экспериментальные фармакологические данные, указывающие на перекрывание нейрофармакологии ГАМК при тревожности и депрессии.¹

В настоящей работе будут рассмотрены клинические и экспериментальные нейрогенетические, метаболические и нейроанатомические данные, подтверждающие роль ГАМК-ергических дисфункций в патогенезе тревоги и депрессии.

ГАМК является основным тормозным медиатором ЦНС [286, 287], оказывающим свои физиологические эффекты через ионотропные ГАМК-А и метаботропные ГАМК-В рецепторы [31, 156, 157, 196, 212] (Приложение II и III).² Оба типа ГАМК-рецепторов вовлечены в регуляцию нормальных и патологических процессов мозга, в том числе сна, памяти, эпилепсии и эмоций [38, 55, 71, 142, 143, 168, 192, 315].

Нейрогенетические данные

Тревожно-депрессивное поведение традиционно ассоциировалось с генетическими факторами риска [103, 115, 149, 150, 255, 318]. Ряд сведений указывает на то, что ГАМК-ергический тонус также находится под генетическим контролем [30], подчеркивая важность исследования общего нейрогенетического субстрата патогенеза [67] с акцентом на ГАМК-ергическую систему. Далее будут рассмотрены обширные генетические данные (полиморфизм генов ГАМК рецепторов, анализ генетических маркеров тревоги и депрессии, картирование генома и результаты мутагенеза), подтверждающие роль ГАМК-ергических рецепторов в патогенезе тревоги и депрессии. Гены, кодирующие субъединицы ГАМК-А рецепторов, локализованы в виде пяти кластеров ($\rho 1$, $\rho 2$, δ), ($\alpha 2$, $\alpha 4$, $\beta 1$, $\gamma 1$), ($\alpha 5$, $\beta 3$, $\gamma 3$), ($\alpha 1$, $\alpha 6$, $\beta 2$, $\gamma 2$) и ($\alpha 3$, θ , ϵ) на разных хромосомах. Два гена, кодирующих ГАМК-В B1 и B2 субъединицы, расположены на двух различных хромосомах [31, 133, 184, 194].

Существуют убедительные сведения, связывающие ГАМК-ергические гены с тревожностью и депрессией в экспериментальных моделях стресса. Так, на основании данных мутагенеза, гены, кодирующие $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 6$, $\beta 1$, $\gamma 1$ и $\gamma 2$ субъединицы ГАМК-А рецепторов, связываются с тревожностью [53, 114, 124, 183, 194, 249, 316]. В то же время, была установлена связь между генами $\alpha 1$, $\alpha 3$ и $\alpha 6$ субъединиц и депрессивностью, а также геном $\alpha 5$ субъединицы и негативными когнициями [12, 60, 66]. Измене-

¹ См. также [3, 4, 8, 9, 18-20, 22, 25, 27-29, 34, 36, 45, 50, 52, 57, 76, 82—85, 88—90, 98, 106—108, 111, 113, 116, 118, 121, 124-125, 129, 130, 131, 132, 136, 139, 146, 152, 153, 159, 161, 163, 165, 167, 170, 180, 181, 186, 187, 200, 201, 206, 207, 214, 231, 232, 236, 241—243, 246—250, 258, 260—263, 265, 266, 279, 280, 289, 291, 292, 296, 299, 301, 308, 311, 314, 319].

² Обсуждаемые в литературе ГАМК-С рецепторы во многом сходны с ГАМК-А, и поэтому не будут рассмотрены ниже.

ния в тревожно-депрессивном поведении наблюдались и у мышей, нокаутных по генам B1 и B2 субъединиц ГАМК-Б рецепторов [196, 197]. Генетические исследования также ассоциируют депрессивное поведение мышей в тестах Порсолта и «подвешивание за хвост» с ГАМК-ергическими локусами на хромосомах 8 и 11 [330], кодирующих $\alpha 1$, $\alpha 6$ и $\gamma 2$ субъединицы ГАМК-А рецепторов. Наконец, недавние исследования с использованием методов картирования генома (microarray expression) обнаружили снижение экспрессии ГАМК-А ($\alpha 1$, $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\alpha 6$, $\gamma 1$, δ) и ГАМК-Б (B1) генов у тревожных крыс линии PVG hooded (по сравнению с нетревожными Sprague-Dawley) [320], снижение экспрессии генов $\alpha 2$, $\gamma 1$ или δ субъединиц после кондиционирования тревоги [190], при хроническом стрессе [317] или на фоне депрессивности, вызванной социальной конфронтацией [160]. С другой стороны, хронически вводимые антидепрессанты закономерно усиливали экспрессию $\alpha 1$, $\alpha 3$, $\beta 1$, $\beta 2$ и $\gamma 2$ генов в стволе мозга крыс [302, 303].

Клинические данные в целом обнаруживают существенное сходство с нейрогенетическими данными, полученными на животных. Так, тяжелая депрессия, резистентная к фармакотерапии, наблюдалась на фоне мутации гена $\beta 1$ -субъединицы ГАМК-А рецептора [158]. Полиморфизм ГАМК-ергических генов человека был связан с униполярной ($\alpha 3$, $\alpha 5$) и биполярной ($\alpha 1$, $\alpha 3$, $\alpha 5$, $\alpha 6$) депрессией, невротизмом ($\alpha 6$) [24, 42, 126, 135, 157, 185, 220, 223, 277, 327], пост-травматическим стрессорным расстройством (ПТСР) с тревожным или депрессивным компонентами ($\beta 3$), а также с гормональными и автономными стрессорными реакциями ($\alpha 6$) [100, 306]. Лocus 5q34 на хромосоме 5 (содержащий кластер генов α , β и γ субъединиц ГАМК-А рецепторов) недавно был ассоциирован с расстройствами настроения, а полиморфизм гена B1 субъединицы ГАМК-Б рецепторов — с паническими атаками [92, 264]. Недавние исследования по картированию генома выявили изменение экспрессии генов ГАМК-А ($\alpha 5$, $\beta 3$, $\gamma 2$, δ) и ГАМК-Б (B1) рецепторов в коре мозга у депрессивных пациентов [58].

Таким образом, приведенные данные указывают на участие в тревоге и депрессии генов, кодирующих ГАМК-А и Б рецепторы человека и животных (рис. 3). Эти данные также позволяют допустить, что новые классы «геномных» нейротропных препаратов, модулирующих экспрессию ГАМК-ергических генов (см., например, [10-12, 256, 322]) могут привести к новым направлениям генной терапии тревоги и депрессии.

Нейрохимия и метаболизм ГАМК

Помимо собственно механизмов рецепторного действия, важную роль в ГАМК-ергической медиации играют нейрохимические «метаболические» процессы, регулирующие концентрацию ГАМК в мозге — синтез, метаболизм и транспорт ГАМК [117]. Глутамат декарбоксилаза (GAD) существует в виде двух изоформ и является основным ферментом синтеза ГАМК. Малая 65-кДа изоформа GAD (GAD65) отвечает за тонкую настройку метаболизма ГАМК, тогда как длинная 67-кДа изоформа (GAD67) отвечает за синтез 90% ГАМК в мозге. Существуют данные, указывающие на участие GAD в механизмах тревоги и депрессии. Так, генетический полиморфизм гена GAD67 у человека ассоциирован с биполярной и униполярной депрессией [166, 177], а гена GAD65 — с повышенной тре-

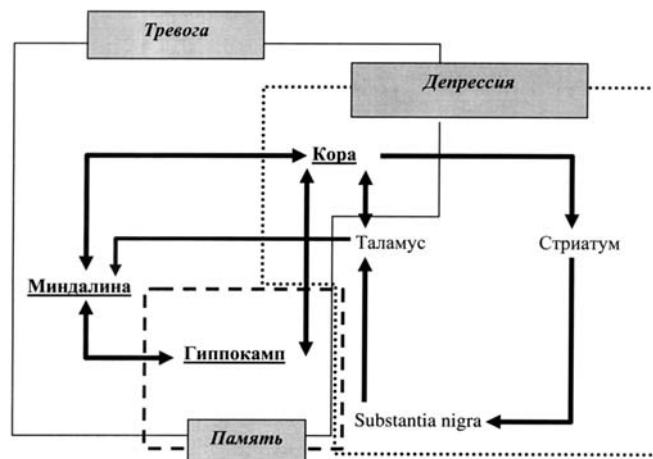


Рис. 1. Перекрывание нейронанатомических путей депрессии и тревоги (ГАМК-ергические области выделены живым шрифтом и подчеркнуты)

возможностью у детей [290]. Снижение концентрации ГАМК и повышенная тревожность была также выявлена у мышей, нокаутных по гену GAD65 [145, 293], тогда как усиление экспрессии этого гена наблюдалось у стрессированных крыс после действия антидепрессантов [127]. Снижение экспрессии гена GAD65 также наблюдалось в префронтальной коре и мозжечке у депрессивных пациентов [99, 122].

ГАМК-трансаминаза является ключевым ферментом катаболизма ГАМК. Ингибиторы ГАМК-трансаминазы (например, вальпроат и вигабатрин) повышают уровень ГАМК, также демонстрируя анксиолизис в экспериментальных моделях [164, 281] и (в случае вальпроата) оказывают выраженный антидепрессантный эффект в клинике [110, 233, 248, 335].

Наконец, в мозге существует целое семейство транспортеров ГАМК (GAT-1, GAT-2, GAT-3, GAT-4), селективные модуляторы которых влияют на ГАМК-ергическую передачу [151, 233, 275, 297, 298]. В частности, GAT-1 ингибиторы (например, NO-711 и тиагабин) усиливают ГАМК-ергический тонус и оказывают ожидаемое

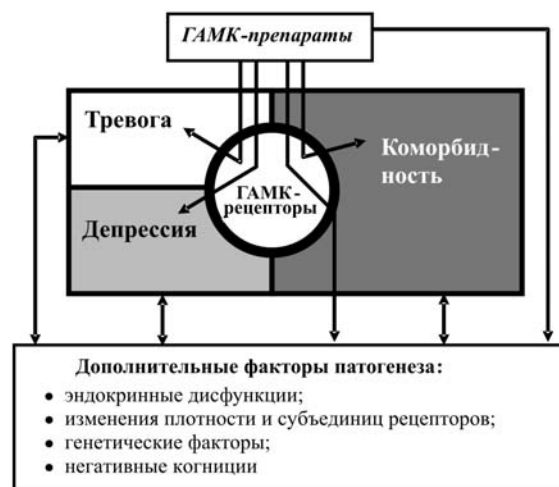


Рис. 2. ГАМК-ергическая система как мишень для создания новых нейротропных антистрессорных препаратов

Примеры вовлечения ГАМК-ергических областей мозга в патогенез тревоги и депрессии

Тревога	Депрессия
Клинические данные	
Миндалина (М)	
Активация М у пациентов с ПТСР [240], при тревоге ожидания [229], повышенной социальной тревоге [199], при предъявлении устрашающих образов [155]	Снижение объема М при депрессии [46, 252], активация М при предъявлении грустных картинок [154], а также негативных образов депрессивным больным [331]. Корреляция уровня активации М с терапевтическим прогнозом при депрессии [49]
Гиппокамп (Г)	
Снижение локального кровотока в Г при фобогенной зрительной стимуляции [323], при ПТСР [40]	Снижение объема Г у депрессивных пациентов [46, 128, 205, 268, 285]
Гипоталамус (ГТ)	
Активация ГТ при паническом расстройстве [35]	Активация ГТ у депрессивных больных при предъявлении негативных картинок [182]
Префронтальная кора (ПК)	
Снижение локального кровотока в ПК при фобогенной зрительной стимуляции [323], ПТСР [40]	Изменения активности, метаболизма и морфологии ПК у депрессивных больных [179, 191, 238], коррекция депрессивной симптоматики при транскраниальной стимуляции ПК [251]
Средний мозг (СМ)	
Активация тектума СМ при панических расстройствах [35]. Панические реакции при стимуляции тектума [5, 202]	
Экспериментальные данные (крысы, мыши)	
Миндалина (М)	
Снижение тревоги при введении мусцимола [43, 44], усиление тревоги при введении в М бикукуллина [259]. Активация экспрессии гена <i>c-fos</i> (маркера активности нейронов) в М при системном введении ряда анксиогенов [288]. Корреляция тревожности и снижения ГАМК-ергической активности в М у ряда линий мышей [48, 329]. Снижение уровня ГАМК в М после условно-рефлекторного избегания [294]	Вызванное антидепрессантами снижение мурицидной активности и активности М после стимуляции М [144]. Снижение связывания бензодиазепинов после вынужденного плавания [41] и уровня аллопрегненолона в М при ольфактобульбектомии [313]. Изменение уровня нейротрансмиттеров в М при стрессе [81].
Гиппокамп (Г)	
Снижение экспрессии $\alpha 2$ субъединиц $\alpha 1$ и $\alpha 2$ мРНК и в Г после кондиционирования или наказания [190, 333]. Усиление экспрессии гена <i>c-fos</i> в Г после введения ряда анксиогенных препаратов [288]. Изменение объема Г [141] и снижение уровня аллопрегненолона при генетически детерминированной тревоге [334]	Снижение уровня ГАМК, связывания бензодиазепинов и экспрессии $\alpha 1$ мРНК в Г после вынужденного плавания [41, 189, 198, 321]. Изменение экспрессии генов после хронических антидепрессантов [87]. Изменение ГАМК-ергической передачи и объема Г после вынужденного плавания [141, 170].
Гипоталамус (ГТ)	
Повышение чувствительности к хемоиндуцированной тревоге после экспериментально вызванного снижения синтеза ГАМК в ГТ [284]. Усиление экспрессии гена <i>c-fos</i> в ГТ после введения ряда анксиогенных препаратов [288]. Снижение тревожности после введения анксиолитиков в ГТ [137]	Снижение ГАМК и связывания бензодиазепинов в ГТ после вынужденного плавания [41, 321]. Снижение ГАМК-ергической передачи и изменение экспрессии генов $\alpha 5$, $\gamma 1$ and δ субъединиц в ГТ после длительного хронического стресса [317]
Префронтальная кора (ПК)	
Усиление экспрессии гена <i>c-fos</i> в ПК после введения анксиогенных препаратов [288]. Снижение тревоги при введении мусцимола в ПК [278]. Снижение активности ПК на фоне генетически детерминированной тревожности [140]	Изменение метаболизма нейротрансмиттеров в ПК после вынужденного плавания [81]
Средний мозг (СМ)	
Панико-подобное поведение при электростимуляции или введении ГАМК-А антагонистов и бензодиазепиновых инверсных агонистов [39, 43, 119, 208, 222, 272], подавляемое ГАМК-А агонистами и бензодиазепинами [13, 14, 37, 43, 119].	Снижение связывания бензодиазепинов в СМ после вынужденного плавания [321]. Нейрохимические изменения в <i>inferior colliculus</i> после действия антидепрессантов [324], снижение локального кровотока в серии моделей депрессии [47], морфологические изменения там же после иммобилизационного стресса [74]

антистрессовое действие в экспериментальных моделях [75, 273, 274] и на человеке [61, 63, 269, 335]. Некоторые данные указывают на клиническую эффективность тиагабина как стабилизатора настроения, обуславливая его возможное применение при терапии депрессии [147, 270, 276]. В целом, приводимые выше данные указывают на то, что тревожность и депрессия зависят от метаболизма ГАМК в ЦНС, нарушения в балансе которого могут обусловить общие патогенетические механизмы данных стрессорных расстройств (рис. 3), а их коррекция — эффективный путь антистрессорной терапии (см. также данные о дополнительных механизмах действия в [68, 328].

Нейроанатомия ГАМК, тревога и депрессия

Поскольку центральная ГАМК-ергическая система является возможной мишенью для создания новых препаратов-анксиолитиков и антидепрессантов [162, 213], становится важным вопрос о возможном общем нейробиологическом (нейроанатомическом) «ГАМК-ергическом» субстрате тревожности и депрессии [54, 62, 77, 78] (см. также [169, 193, 244, 326]). Так, например, хронический стресс — наиболее частый фактор возникновения депрессии — вызывает активацию ГАМК-ергических областей переднего мозга, в том числе дорзомедиального гипоталамуса и гиппокампа, ключевых структур, вовлеченных в депрессивный патогенез [127]. При депрессии также отмечается снижение объема гиппокампа [285] (табл. 1) — области мозга, чрезвычайно насыщенной ГАМК-ергическими нейронами [16], также играющей важную роль в механизмах тревожности и памяти. Морфологические и метаболические изменения при депрессии отмечаются также в миндале [86, 285, 295] — еще одной важной ГАМК-ергической структуре мозга, играющей важную роль в тревожности и памяти [56, 80, 138, 234] (табл. 1). Недавно были получены данные об участии ГАМК-ергических механизмов тектума в патогенезе тревоги и, возможно, депрессии [39, 43, 120, 222], см. детали в табл. 1.



Рис. 3. Перекрытие патогенетических ГАМК-ергических механизмов тревоги и депрессии

Наконец, было показано, что префронтальная кора активируется при тревоге, также являясь важным элементом в патогенезе депрессии [77, 204, 238, 283, 285, 331], рис. 1, табл. 1. Таким образом, существующие нейроанатомические данные указывают на существенное перекрытие основных ГАМК-ергических механизмов патогенеза тревоги и депрессии (рис. 1, 3).

Заключение

Таким образом, можно говорить о перекрытии механизмов тревоги и депрессии на уровне нейрохимии, нейрофармакологии, нейрогенетики и нейрофизиологии ГАМК-ергической системы человека и животных (рис. 3), указывая на фундаментальную роль данной системы мозга в механизмах защиты от стрессорных расстройств ЦНС. Понимание роли дисфункций ГАМК-ергической системы мозга как интегрального механизма патогенеза тревожно-депрессивных расстройств открывает новые возможности для фармакологической, психофизиологической, генной и когнитивной терапии данных заболеваний [2, 142].

Приложение I. Основные экспериментальные модели тревожности и депрессии

Модели тревоги

- Подавление исследовательской активности в условиях «вынужденной новизны» (открытое поле, приподнятые лабиринты, черно-белая и норковая камеры, Суок-тест)
- Фармакологические модели (коразол, пикротоксин, лактат)
- Вегетативное поведение (дефекации, урикации, груминг)
- Поведение оценки риска, фризинг (замирание)
- Конфликтные тесты (тесты Геллерта, Фогеля)
- Неофилическое поведение
- Стресс-индуцированная мото-сенсорная дезинтеграция (Суок-тест)
- Социальное взаимодействие
- Защитное поведение (экспозиция хищника, запаха хищника)

Модели депрессии

- Фармакологические модели (резерпиновая проба, киндинг и др.)
- Социальные модели (социальная дизрупция, сепарация, изменение социальной иерархии, субмиссивное поведение)
- Хронический умеренный стресс (ангедония)

- Выученная беспомощность
- Поведенческое отчаяние (вынужденное плавание (тест Порсолта), тест «подвешивание за хвост», каталепсия (иммобильность) и др.)
- Условно-рефлекторные модели (интракраниальное само-введение/стимуляция)
- Сенсорно-депривационные модели (аносмия, ольфактобулбэктомия)
- Пренатальный стресс
- Агрессивное поведение (мурицид)

Список литературы

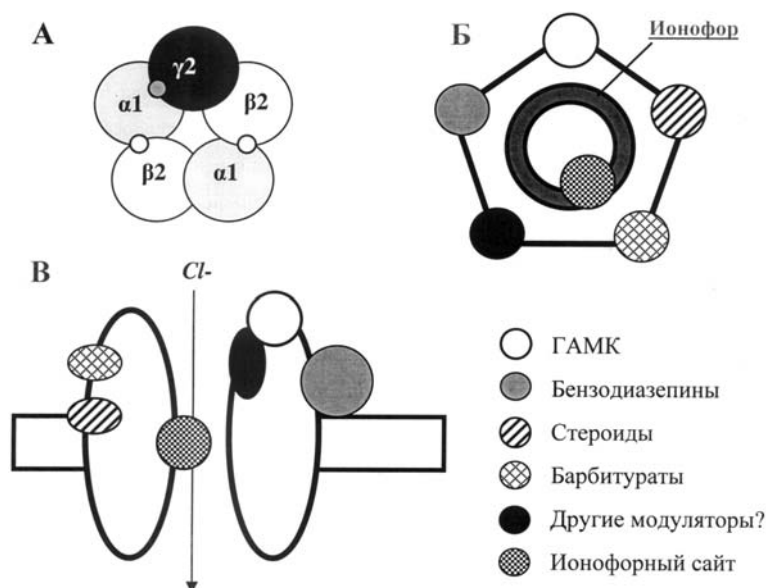
- Калуев А.В. Новые проблемы в ГАМК-ергической фармакологии тревожности // Экспер. клин. фармакол. — 1997. — Т. 60, № 5. — С. 3-7.
- Калуев А.В. Стресс, тревожность, поведение. К.: Энигма, 1998. — 98с.
- Калуев А.В. Принципы экспериментального моделирования тревожно-депрессивного патогенеза // Нейронауки. — 2006. — № 1. — С. 46-56.
- Экспериментальные модели тревожности: [1, 15, 21, 26, 51, 64, 65, 104, 105, 112, 134, 245, 307]
- Экспериментальные модели депрессии: [3, 7, 17, 32, 64, 65, 72, 73, 134, 148, 188, 207, 235, 257, 271, 283, 289, 309, 310].

Приложение II. Строение ГАМК-А-бензодиазепинового рецепторного комплекса

ГАМК-А рецепторы представляют собой лиганд-активируемые хлорные каналы, состоящие из 5 различных субъединиц, формирующих ионофор. На сегодняшний день известно 19 субъединиц ГАМК-А-рецепторов, объединенных в восемь типов — α (1-6), β (1-3), γ (1-3), δ , ϵ , π , θ и ρ (1-3) [157, 183]. Наиболее распространенная комбинация субъединиц рецептора: $2\alpha + 2\beta + 1\gamma$ [286, 287] (например, $\alpha 1\beta 2\gamma 2$, встречающаяся в $\approx 60\%$ всех ГАМК-ергических рецепторов мозга, или $\alpha 2\beta 3\gamma 2$, наиболее типичная для лимбической системы, коры мозга и стриатума ($<20\%$ ГАМК-А рецепторов мозга) [195, 249]. Каждая субъединица состоит из экстраклеточного N-концевого фрагмента, четырех трансмембранных доменов (TM1-4) и большого цитоплазматического фрагмента. Пять TM2 непосредственно образуют ионофор и отвечают за многие его свойства, включая активацию, десенситизацию, ионную селективность и

связывание различных ионофорных модуляторов. По такому же принципу организованы и многие другие лиганд-активируемые ионотропные рецепторы — глициновые, глутаматные, серотониновые (5HT3) и N-холинорецепторы.

В настоящее время известны многочисленные позитивные и негативные модуляторы ГАМК-А рецепторов. Позитивные модуляторы — ГАМК и ее агонисты (мусцимол, ТНIP, изогувацин), бензодиазепины, нейростероиды, барбитураты, этанол и гамма-бутиролактоны — активируют хлорный ток через канал ГАМК-А-рецептора [79, 94, 96, 97, 101, 102, 153, 156, 216-218, 287, 305]. Негативными модуляторами рецепторов являются антагонисты ГАМК (биккуллин), инверсные агонисты бензодиазепиновых рецепторов, нейростероидные антагонисты и хемотронные блокаторы ионофора, приводящие к подавлению хлорных токов [23, 91, 168, 287]. Пикротоксин, коразол, пенициллин и другие бета-лактамы, тиобутиролактоны, бициклофосфаты, циклические пестициды и норборнан являются хемотронными блокаторами ионофора ГАМК-А-рецептора. Общей особенностью данных конвульсантов является цикличность их молекул, позволяющая рассматривать их как общую группу циклических ГАМК-литических конвульсантов.



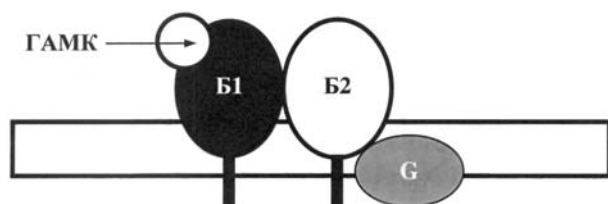
А — пример композиции ГАМК-А рецептора из пяти субъединиц (вид сверху). Б — модель пентамерного комплекса с соответствующими сайтами связывания, вид сверху (расположение сайтов приведено схематично, см. также рис. В). В — схема ионофорно-го ГАМК-А-бензодиазепинового рецепторного комплекса, вид сбоку. Наружная сторона на клеточной мембране сверху, сайты связывания соответствуют сайтам на рис. А и Б)

Список литературы

- Bowery N., Enna S.J., Olsen R.W. Six decades of GABA // *Biochem. Pharmacol.* — Vol. 68. — P. 1477-1478.
- Chou K.-C. Modelling extracellular domains of GABA-A receptors: subtypes 1, 2, 3, and 5. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2004. — Vol. 316. — P. 636-642.
- Martin I.L., Dunn S.M. GABA receptors // *Trends Revs* — 2002. — N 20. — P. 1-8.
- Olsen R.W., Chang C.-S.S., Li G., Hancher H.J., Wallner M. Fishing for allosteric sites on GABA_A receptors // *Biochem. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 68. — P. 1675-1684.
- Steiger J.L., Russek S.J. GABA_A receptors: building the bridge between subunit mDNAs, their promoters, and cognate transcription factors // *Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 101. — P. 259-281.

Приложение III. Строение ГАМК-Б рецепторов

Гораздо менее изученные чем ГАМК-А рецепторы, метаботропные пре- и постсинаптические ГАМК-Б рецепторы вовлечены в модуляцию постсинаптических потенциалов и долговременную потенциацию [54]. ГАМК-Б рецепторы представляют собой гетеродимер, состоящий из B1 и B2 трансмембранных субъединиц, каждая



Наружная сторона клеточной мембраны на рисунке — сверху, внутренняя — снизу. Сайт связывания ГАМК обозначен как в Приложении II.

из которых необходима для рецепторных функций, осуществляемых посредством внутриклеточной сигнализации, медируемой внутриклеточными G-белками [196, 197]. Лиганд-связывающий домен ГАМК-Б рецепторов находится в области N-терминального экстраклеточного фрагмента B1-субъединицы, тогда как B2-субъединица необходима для активации G-белков [219]. ГАМК является агонистом ГАМК-Б рецепторов, баклофен — антагонистом. ГАМК-Б рецепторы нечувствительны к действию ГАМК-А-лигандов мусцимола и биккуллина.

Список литературы

- Bowery N., Enna S.J., Olsen R.W. Six decades of GABA // *Biochem. Pharmacol.* — Vol. 68. — P. 1477-1478.
- Martin I.L., Dunn S.M. GABA receptors // *Trends Revs* — 2002. — N 20. — P. 1-8.

Список литературы

1. Калуев А.В. Проблемы изучения стрессорного поведения. К.: КСФ, 1999. - 134с.
2. Калуев А.В., Натт Д. О роли ГАМК в тревоге и депрессии // Эксп. клин. фармакол. - 2005. - Т. 67. - №. 4. - С. 71-76.
3. Aley K.O., Kulkarni S.K. GABA-mediated modification of despair behavior in mice // Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. - 1989. - Vol. 339. - P. 306-311.
4. Altshuler L.L., Keck P.E., McElroy S.L., Suppes T. et al. Gabapentin in the acute treatment of refractory bipolar disorder // Bipol. Disord. - 1999. - Vol. 1. - P. 61-65.
5. Amano K., Tanikama T., Iseki H., Kawabatake H. et al. Single neuron analysis of the midbrain tegmentum: rostral mesencephalic reticulotomy of pain relief // Appl. Neurophysiol. - 1978. - Vol. 41. - P. 66-78.
6. Arborelius L., Owens M.J., Plotsky P.M., Nemeroff C.B. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders // J. Endocrinol. - 1999. - Vol. 160. - P. 1-12.
7. Argyropoulos S.V., Nutt D.J. Anhedonia and chronic mild stress model in depression // Psychopharmacol. - 1997. - Vol. 134. - P. 333-336.
8. Argyropoulos S.V., Nutt D.J. The use of benzodiazepines in anxiety and other disorders // Eur. Neuropsychopharmacol. - 1999. - Vol. 9, Suppl. 6. - P. S407-S412.
9. Argyropoulos S.V., Sandford J.J., Nutt D.J. The psychobiology of anxiolytic drug. Part 2: Pharmacological treatments of anxiety // Pharmacol. Ther. - 2000. - Vol. 88. - P. 213-227.
10. Atack J.R. Anxiolytic compounds acting at the GABA_A receptor benzodiazepine binding site // Curr. Drug Targ. CNS Neurol. Disord. - 2003. - Vol. 2. - P. 213-232.
11. Atack J.R. The benzodiazepine binding site of GABA-A receptors as a target for the development of novel anxiolytics // Expert Opin. Invest. Drugs - 2005. - Vol. 14. - P. 599-616.
12. Atack J.R., Hutson P.H., Collinson N., Marchall G. et al. Anxiogenic properties of an inverse agonist selective for $\alpha 3$ subunit-containing GABA_A receptors // Br. J. Pharmacol. - 2005. - Vol. 144. - P. 357-366.
13. Audi E.A., Graeff F.G. Benzodiazepine receptors in the periaqueductal grey mediate anti-aversive drug action // Eur. J. Pharmacol. - 1984. - Vol. 103. - P. 279-285.
14. Audi E.A., Graeff F.G. GABA_A receptors in the midbrain central grey mediate the antiaversive action of GABA // Eur. J. Pharmacol. - 1987. - Vol. 135. - P. 225-229.
15. Bai F., Li M., Clay M., Lindstrom T., Skolnick P. Intra- and inter-strain differences in models of "behavioral despair" // Pharmacol. Biochem. Behav. - 2001. - Vol. 70. - P. 187-192.
16. Banks M.I., White J.A., Pearce R.A. Interactions between distinct GABA(A) circuits in hippocampus // Neuron - 2000. - Vol. 25. - P. 449-457.
17. Barad M. Fear extinction in rodents: basic insight to clinical promise // Curr. Opin. Neurobiol. - 2005. - Vol. 15. - P. 710-715.
18. Barbaccia M.L., Costa E., Ferrero P., Guidotti A. et al. Diazepam-binding inhibitor. A brain neuropeptide present in human spinal fluid: studies in depression, schizophrenia, and Alzheimer's disease // Arch. Gen. Psychiatry - 1986. - Vol. 43. - P. 1143-1147.
19. Barbaccia M.L., Lello S., Sidiropoulou T., Cocco T. et al. Plasma 5 α -androstane-3 α , 17 β -diol, an endogenous steroid that positively modulates GABA(A) receptor function, and anxiety: a study in menopausal women // Psychoneuroendocrinol. - 2000. - Vol. 25. - P. 659-675.
20. Bartholini G. Experimental basis for the antidepressant action of the GABA receptor agonist progabide // Neurosci. Lett. - 1984. - Vol. 47. - P. 351-355.
21. Battaglia M., Ogliari A. Anxiety and panic: from human studies to animal research and back // Neurosci. Biobehav. Rev. - 2005. - Vol. 29. - P. 169-179.
22. Beijamini V., Skalsiz L.L., Joca S.R., Andreatini R. The effect of oxcarbazepine on behavioural despair and learned helplessness // Eur. J. Pharmacol. - 1998. - Vol. 347. - P. 23-27.
23. Belelli D., Lambert J.J. Neurosteroids: endogenous regulators of the GABA(A) receptor // Nat. Rev. Neurosci. - 2005. - Vol. 6. - P. 565-575.
24. Bell M.V., Bloomfield J., McKinley M., Patterson M.N. et al. Physical linkage of a GABA_A receptor subunit gene to the DXS374 locus in human Xq28 // Am. J. Hum. Genet. - 1989. - Vol. 45. - P. 883-888.
25. Belozertseva I.V., Andreev B.V. A pharmacological study of the GABA-ergic mechanisms regulating the depression-like behavior of mice // ZhVND. - 1997. - Vol. 47. - P. 1024-1031.
26. Belzung C. Rodent models of anxiety-like behaviors: are they predictive for compounds acting via non-benzodiazepine mechanisms? // Curr. Opin. Invest. Drugs - 2001. - Vol. 2. - P. 1108-1111.
27. Besag F.M. Behavioural effects of the new anticonvulsants // Drug Saf. - 2001. - Vol. 24. - P. 513-536.
28. Bhagwagar Z., Wylezinska M., Taylor M., Jezzard P. et al. Increased brain GABA concentrations following acute administration of a selective serotonin reuptake inhibitor // Am. J. Psychiatry. - 2004. - Vol. 161. - P. 368-370.
29. Birkenhager T.K., Moleman P., Nolen W.A. Benzodiazepines for depression? A review of the literature // Int. Clin. Psychopharmacol. - 1995. - Vol. 10. - P. 181-195.
30. Bjork J.M., Moeller F.G., Kramer G.L., Kram M. et al. Plasma GABA levels correlate with aggressiveness in relatives of patients with unipolar depressive disorder // Psychiatry Res. - 2001. - Vol. 101. - P. 131-136.
31. Boehm S.L., Ponomarev I., Jennings A.W., Whitting P.J. et al. α -Aminobutyric acid A receptor subunit mutant mice: new perspectives on alcohol actions // Biochem. Pharmacol. - 2004. - Vol. 68. - P. 1581-1602.
32. Borsini F., Evangelista S., Meli A. Effect of GABAergic drugs in the behavioral 'despair' test in rats // Eur. J. Pharmacol. - 1986. - Vol. 121. - P. 265-268.
33. Borsini F., Mancinelli A., D'Aranno V., Evangelista S., Meli A. On the role of endogenous GABA in the forced swimming test in rats // Pharmacol. Biochem. Behav. - 1988. - Vol. 29. - P. 275-279.
34. Borsini F., Podhorna J., Marazziti D. Do animal models of anxiety predict anxiolytic-like effects of antidepressants? // Psychopharmacol. - 2002. - Vol. 163. - P. 121-141.
35. Boshuizen M.L., Ter Horst G.J., Paans A.M., Reinders A.A., den Boer J.A. rCBF differences between panic disorder patients and control subjects during anticipatory anxiety and rest // Biol. Psychiatry - 2002. - Vol. 52. - P. 126-135.
36. Bourin M., Colombel M.C., Malinge M., Bradwejn J. Clonidine as a sensitizing agent in the forced swimming test for revealing antidepressant activity // J. Psychiatry Neurosci. - 1991. - Vol. 16. - P. 199-203.
37. Bovier P., Broekkamp C.L., Lloyd K.G. Enhancing GABAergic transmission reverses the aversive state in rats induced by electrical stimulation of the periaqueductal grey region // Brain Res. - 1982. - Vol. 248. - P. 313-320.
38. Brambilla P., Perez J., Barale F., Schettini G., Soares J.C. GABAergic dysfunction in mood disorders // Mol. Psychiatry - 2003. - Vol. 8. - P. 721-737.
39. Brandao M.L., Troncoso A.C., de Souza Silva M.A., Huston J.P. The relevance of neuronal substrates of defense in the midbrain tectum to anxiety and stress: empirical and conceptual considerations // Eur. J. Pharmacol. - 2003. - Vol. 463. - P. 225-233.
40. Bremner J.D., Narayan M., Staib L.H., Southwick S.M. et al. Neural correlates of memories of childhood sexual abuse in women with and without posttraumatic stress disorder // Am. J. Psychiatry - 1999. - Vol. 156. - P. 1787-1795.
41. Briones-Aranda A., Rocha L., Picazo O. Alterations in GABAergic function following forced swimming stress // Pharmacol. Biochem. Behav. - 2005. - Vol. 80. - P. 463-470.
42. Buckle V.J., Fujita N., Ryder-Cook A.S., Derry J.M. et al. Chromosomal localization of GABA_A receptor subunit genes: relationship to human genetic disease // Neuron - 1989. - Vol. 3. - P. 647-654.
43. Bueno C.H., Zangrossi H., Nogueira R.L., Soares V.P., Viana M.B. Panicolytic-like effect induced by the stimulation of GABA_A and GABA_B receptors in the dorsal periaqueductal grey of rats // Behav. Brain Res. - 2005. - Vol. 21. - P. 65-72.
44. Bueno C.H., Zangrossi H., Viana M.B. The inactivation of the basolateral nucleus of the rat amygdala has an anxiolytic effect in the elevated T-maze and light/dark transition tests // Braz. J. Med. Biol. Res. - 2005. - Vol. 38. - P. 1697-1701.
45. Bullock A.E., Clark A.L., Grady S.R., Robinson S.F. et al. Neurosteroids modulate nicotinic receptor function in mouse striatal and thalamic synaptosomes // J. Neurochem. - 1997. - Vol. 68. - P. 2412-2423.
46. Caetano S.C., Hatch J.P., Brambilla P., Sassi R.B. et al. Anatomical MRI study of hippocampus and amygdala in patients with cur-

- rent and remitted major depression // *Psychiatry Res.* - 2005. - Vol. 132. - P. 141-147.
47. Caldecott-Hazard S., Mazziotto J., Phelps M. Cerebral correlates of depressed behavior in rats, visualized using 14C-2-deoxyglucose autoradiography // *J. Neurosci.* - 1988. - Vol. 8. - P. 1951-1961.
48. Caldji C., Diorio J., Anisman H., Meaney M.J. Maternal behavior regulates benzodiazepine/GABAA receptor subunit expression in brain regions associated with fear in BALB/c and C57BL/6 mice // *Neuropsychopharmacol.* - 2004. - Vol. 29. - P. 1344-1352.
49. Canli T., Cooney R.E., Goldin P., Shah M. et al. Amygdala reactivity to emotional faces predicts improvement in major depression // *Neuroreport* - 2005. - Vol. 16. - P. 1267-1270.
50. Cannizzaro G., Flugy A., Cannizzaro C., Gagliano M., Sabatino M. Effects of desipramine and alprazolam in the forced swim test in rats after long-lasting termination of chronic exposure to picrotoxin and pentylenetetrazole // *Eur. Neuropsychopharmacol.* - 1993. - Vol. 3. - P. 477-484.
51. Carobrez A.P., Bertoglio L.J. Ethological and temporal analyses of anxiety-like behavior: the elevated plus-maze model 20 years on // *Neurosci. Biobehav. Rev.* - 2005. - Vol. 29. - P. 1193-1205.
52. Carrasco G.A., Van de Kar L.D. Neuroendocrine pharmacology of stress // *Eur. J. Pharmacol.* - 2003. - Vol. 463. - P. 235-272.
53. Chandra D., Korpi E.R., Miralles C.P., De Blas A.L., Homanics G.E. GABAA receptor $\gamma 2$ subunit knockdown mice have enhanced anxiety-like behavior but unaltered hypnotic response to benzodiazepines // *BMC Neurosci.* - 2005. - Vol. 6. - P. 30.
54. Chang L., Cloak C.C., Ernst T. Magnetic resonance spectroscopy studies of GABA in neuropsychiatric disorders // *J. Clin. Psychiatry* - 2003. - Vol. 64, Suppl. 3. - P. 7-14.
55. Chapouthier G., Venault P. GABA-A receptor complex and memory processes // *Curr. Topics Med. Chem.* - 2002. - Vol. 2. - P. 841-851.
56. Chhatwal J.P., Myers K.M., Ressler K.J., Davis M. Regulation of gephyrin and GABAA receptor binding within the amygdala after fear acquisition and extinction // *J. Neurosci.* - 2005. - Vol. 25. - P. 502-506.
57. Chopra K., Kunchandy J., Kulkarni S.K. Benzodiazepine inverse agonist FG-7142-induced delayed behavioral depression in mice // *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* - 1988. - Vol. 294. - p. 56-63.
58. Choudary P.V., Molnar M., Evans S.J., Tomita H. et al. Altered cortical glutamatergic and GABAergic signal transmission with glial involvement in depression // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 2005. - Vol. 102. - P. 15653-15658.
59. Clement Y., Chapouthier G. Biological bases of anxiety // *Neurosci. Biobehav. Rev.* - 1998. - Vol. 22. - P. 623-633.
60. Collinson N., Kuenzi F.M., Jarolimek W., Maubach K.A. et al. Enhanced learning and memory and altered GABAergic synaptic transmission in mice lacking the $\gamma 5$ subunit of the GABAA receptor // *J. Neurosci.* - 2002. - Vol. 22. - P. 5572-5580.
61. Connor K.M., Davidson J.R.T., Weisler R.H., Zhang W., Abraham K. Tiagabin for post-traumatic stress disorder: effect of open-label and double-blind discontinuation treatment // *Psychopharmacol.* - 2006. - Vol. 184. - P. 21-25.
62. Coplan J.D., Lydiard R.B. Brain circuits in panic disorder // *Biol. Psychiatry* - 1998. - Vol. 44. - P. 1264-1276.
63. Crane D. Tiagabine for the treatment of anxiety // *Depress. Anxiety* - 2003. - Vol. 18. - P. 51-52.
64. Crawley J.N. Behavioral phenotyping of transgenic and knockout mice: experimental design and evaluation of general health, sensory functions, motor abilities, and specific behavioral tests // *Brain Res.* - 1999. - Vol. 835. - P. 18-26.
65. Crawley J.N. What's wrong with my mouse? Behavioural phenotyping of transgenic and knockout mice. New York: Wiley-Liss, 2000. - 386 p.
66. Crestani F., Lorez M., Baer K., Essrich C. et al. Decreased GABA-A receptor clustering results in enhanced anxiety and bias for threat cues // *Nat. Neurosci.* - 1999. - Vol. 2. - P. 833-839.
67. Crowley J.J., Lucki I. Opportunities to discover genes regulating depression and antidepressant response from rodent behavioural genetics // *Curr. Pharmaceut. Design* - 2005. - Vol. 11. - P. 157-169.
68. Crunelli V., Emri Z., Leresche N. Unravelling the brain targets of gamma-hydroxybutyric acid // *Curr. Opin. Pharmacol.* - 2006. - Vol. 6. - P. 1-9.
69. Cryan J.F., Mombereau C. In search of a depressed mouse: utility of models for studying depression-related behavior in genetically modified mice // *Mol. Psychiatry* - 2004. - Vol. 9. - P. 326-357.
70. Cryan J.F., Holmes A. The ascent of mouse: advances in modelling human depression and anxiety // *Nat. Rev. Drug Discov.* - 2005. - Vol. 4. - P. 775-790.
71. Cryan J.F., Kaupmann K. Don't worry "B" happy: a role for GABAB receptors in anxiety and depression // *Trends Pharmacol. Sci.* - 2005. - Vol. 26. - P. 36-43.
72. Cryan J.F., Markou A., Lucki I. Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs // *Trends Pharmacol. Sci.* - 2002. - Vol. 23. - P. 238-245.
73. Cryan J.F., Valentino R.J., Lucki I. Assessing substrates underlying the behavioral effects of antidepressants using the modified rat forced swimming test // *Neurosci. Biobehav. Rev.* - 2005. - Vol. 29. - P. 547-569.
74. Dagnino-Subiabre A., Terreros G., Carmona-Fontaine C., Zepeda R. et al. Chronic stress impairs acoustic conditioning more than visual conditioning in rats: morphological and behavioural evidence // *Neuroscience* - 2005. - Vol. 135. - P. 1067-1074.
75. Dalvi A., Rodgers R.J. GABAergic influences on plus-maze behaviour in mice // *Psychopharmacol.* - 1996. - Vol. 128. - P. 380-397.
76. Daly R.C., Schmidt P.J., Davis C.L., Danaceau M.A., Rubinow D.R. Effects of gonadal steroids on peripheral benzodiazepine receptor density in women with PMS and controls // *Psychoneuroendocrinol.* - 2001. - Vol. 26. - P. 539-549.
77. Davidson R.J. Anxiety and affective style: role of prefrontal cortex and amygdala // *Biol. Psychiatry* - 2002. - Vol. 51. - P. 68-80.
78. Davidson R.J., Lewis D.A., Alloy L.B., Amaral D.G. et al. Neural and behavioral substrates of mood and mood regulation // *Biol. Psychiatry* - 2002. - Vol. 52. - P. 478-502.
79. Davies M. The role of GABAA receptors in mediating the effects of alcohol in the central nervous system // *J. Psychiatry Neurosci.* - 2003. - Vol. 28. - P. 263-274.
80. Davis M., Whalen P.J. The amygdala: vigilance and emotion // *Mol. Psychiatry* - 2001. - Vol. 6. - P. 13-34.
81. De La Garza M., Mahoney J.J. A distinct neurochemical profile in WKY rats at baseline and in response to acute stress: implications for animal models of anxiety and depression // *Brain Res.* - 2004. - Vol. 1021. - P. 209-218.
82. Dennis T., Beauchemin V., Lavoie N. Antidepressant-induced modulation of GABAA receptors and beta-adrenoceptors but not GABAB receptors in the frontal cortex of olfactory bulbectomized rats // *Eur. J. Pharmacol.* - 1994. - Vol. 262. - P. 143-148.
83. Dong E., Matsumoto K., Tohda M., Kaneko Y., Watanabe H. Diazepam binding inhibitor (DBI) gene expression in the brains of socially isolated and group-housed mice // *Neurosci. Res.* - 1999. - Vol. 33. - P. 171-177.
84. Do-Rego J.C., Suaudeau C., Chapouthier G., Costentin J. Mouse lines differing in sensitivity to beta-CCM differ in tasks used for testing antidepressants // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 2002. - Vol. 72. - P. 411-416.
85. Drake R.G., Davis L.L., Cates M.E., Jewell M.E., Ambrose S.M., Lowe J.S. Baclofen treatment for chronic posttraumatic stress disorder // *Ann. Pharmacother.* - 2003. - Vol. 37. - P. 1177-1181.
86. Drevets W.C. Prefrontal cortical-amygdalar metabolism in major depression // *Ann. NY Acad. Sci.* - 1999. - Vol. 877. - P. 614-637.
87. Drigues N., Poltyrev T., Bejar C., Weinstock M., Youdim M.B. cDNA gene expression profile of rat hippocampus after chronic treatment with antidepressant drugs // *J. Neural. Transm.* - 2003. - Vol. 110. - P. 1413-1436.
88. Drugan R.C., Maier S.F., Skolnick P., Paul S.M., Crawley J.N. An anxiogenic benzodiazepine receptor ligand induces learned helplessness // *Eur. J. Pharmacol.* - 1985. - 113. - Vol. 453-457.
89. Drugan R.C., Morrow A.L., Weizman R., Weizman A. et al. Stress-induced behavioral depression in the rat is associated with a decrease in GABA receptor-mediated chloride ion flux and brain benzodiazepine receptor occupancy // *Brain Res.* - 1989. - Vol. 487. - P. 45-51.
90. Drugan R.C., Paul S.M., Crawley J.N. Decreased forebrain [35S]TBPS binding and increased [3H]muscimol binding in rats that do not develop stress-induced behavioral depression // *Brain Res.* - 1993. - Vol. 631. - P. 270-276.
91. Dubrovsky B.O. Steroids, neuroactive steroids and neurosteroids in psychopathology // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* - 2005. - Vol. 29. - P. 169-192.
92. Edenberg H.J., Foroud T., Conneally P.M., Sorbel J.J. et al. Initial genomic scan of the NIMH genetics initiative bipolar pedigree:

- chromosomes 3, 5, 15, 16, 17, and 22 // *Am. J. Med. Genet.* - 1997. - Vol. 74. - P. 238-246.
- 93.Emrich H.M., von Zerssen D., Kissling W., Moller H.J., Windorfer A. Effect of sodium valproate on mania. The GABA-hypothesis of affective disorders // *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* - 1980. - Vol. 229. - P. 1-16.
- 94.Enoch M.A. Pharmacogenomics of alcohol response and addiction // *Am. J. Pharmacogenomics* - 2003. - Vol. 3. - P. 217-232.
- 95.Erickson K., Drevets W., Schulkin J. Glucocorticoid regulation of diverse cognitive functions in normal and pathological emotional states // *Neurosci. Biobehav. Rev.* - 2003. - Vol. 27. - P. 233-246.
- 96.Eser D., Schule C., Romeo E., Baghai T.C. et al. Neuropsychopharmacological properties of neuroactive steroids in depression and anxiety disorders // *Psychopharmacol.* - 2006, in press.
- 97.Eser D., Romeo E., Baghai T.C., di Michele F. et al. Neuroactive steroids as modulators of depression and anxiety // *Neuroscience* - 2006, in press.
- 98.Estrada-Camarena E., Contreras C.M., Saavedra M., Luna-Baltazar I., Lopez-Rubalcava C. Participation of the lateral septal nuclei (LSN) in the antidepressant-like actions of progesterone in the forced swimming test (FST) // *Behav. Brain Res.* - 2002. - Vol. 134. - P. 175-183.
- 99.Fatemi S.H., Stary J.M., Earle J.A., Araghi-Nikham M., Eagan E. GABAergic dysfunction in schizophrenia and mood disorders as reflected by decreased levels of glutamic acid decarboxylase 65 and 67 and Reelin proteins in cerebellum // *Schizophr. Res.* - 2005. - Vol. 72. - P. 109-122.
- 100.Feussner J., Ritchie T., Lawford B., Young R.M. et al. GABAA receptor $\gamma 3$ subunit gene and psychiatric morbidity in a post-traumatic stress disorder population // *Psychiatry Res.* - 2001. - Vol. 104. - P. 109-117.
- 101.File S.E., Mabbutt P.S., Andrews N. Diazepam withdrawal responses measured in the social interaction test of anxiety and their reversal by baclofen // *Psychopharmacol.* - 1999. - Vol. 104. - P. 62-66.
- 102.File S.E., Zharkovsky A., Hitchcott P.K. Effects of nitrendipine, chlordiazepoxide, flumazenil and baclofen on the increased anxiety resulting from alcohol withdrawal // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* - 1992. - Vol. 16. - P. 87-93.
- 103.Finn D.A., Rutledge-Gorman M.T., Crabbe J.C. Genetic animal models of anxiety // *Neurogenetics* - 2003. - Vol. 4. - P. 109-135.
- 104.Flint J. Genetic effects on an animal model of anxiety // *FEBS Lett.* - 2002. - Vol. 529. - P. 131-134.
- 105.Flint J. Animal models of anxiety and their molecular dissection // *Sem. Cell Dev. Biol.* - 2003. - Vol. 14. - P. 37-42.
- 106.Flugy A., Gagliano M., Cannizzaro C., Novara V., Cannizzaro G. Antidepressant and anxiolytic effects of alprazolam versus the conventional antidepressant desipramine and the anxiolytic diazepam in the forced swim test in rats // *Eur. J. Pharmacol.* - 1992. - Vol. 214. - P. 233-238.
- 107.Fong G.C.Y., Cheung B.M.Y., Kumana C.R. Gabapentin // *Med. Progress* - 2003. - Vol. 2. - P. 1-8.
- 108.Freeman H.L. Advantages and limitations of the concept of antidepressant therapy // *Eur. Neuropsychopharmacol.* - 1997. - Vol. 7, Suppl. 3. - P. S315-S321.
- 109.Freeman M.P., Freeman S.A., McElroy S.L. The comorbidity of bipolar and anxiety disorders: prevalence, psychobiology, and treatment issues // *J. Affect. Disord.* - 2002. - Vol. 68. - P. 1-23.
- 110.Gajwani P., Forsthoff A., Muzina D., Amann B. et al. Antiepileptic drugs in mood-disordered patients // *Epilepsia*. - 2005. - Vol. 46, Suppl. 4. - P. 38-44.
- 111.George M.S., Guidotti A., Rubinow D., Pan B. et al. CSF neuroactive steroids in affective disorders: pregnenolone, progesterone, and DBI // *Biol. Psychiatry* - 1994. - Vol. 35. - P. 775-780.
- 112.Geyer M.A., Markou A. Animal models of psychiatric disorders // In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds), *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. - NY.: Raven Press, 1995. - P. 787-798.
- 113.Ghaemi S.N., Katzow J.J., Desai S.P., Goodwin F.K. Gabapentin treatment of mood disorders: a preliminary study // *J. Clin. Psychiatry* - 1998. - Vol. 59. - P. 426-429.
- 114.Gill K.J., Boyle A.E. Quantitative trait loci for novelty/stress-induced locomotor activation in recombinant inbred (RI) and recombinant congenic (RC) strains of mice // *Behav. Brain Res.* - 2005. - Vol. 161. - P. 113-124.
- 115.Gillespie N.A., Kirk K.M., Evans D.M., Heath A.C. et al. Do the genetic or environmental determinants of anxiety and depression change with age? A longitudinal study of Australian twins // *Twin Res.* - 2004. - Vol. 7. - P. 39-53.
- 116.Gilmer W.S. Anticonvulsants in the treatment of mood disorders: assessing current and future roles // *Expert Opin. Pharmacother.* - 2001. - Vol. 2. - P. 1597-1608.
- 117.Goddard A.W., Mason G.F., Appel M., Rothman D.L. et al. Impaired GABA neuronal response to acute benzodiazepine administration in panic disorder // *Am. J. Psychiatry* - 2004. - Vol. 161. - P. 2186-2193.
- 118.Gomez R., Vargas C.R., Wajner M., Barros H.M. Lower in vivo brain extracellular GABA concentration in diabetic rats during forced swimming // *Brain Res.* - 2003. - Vol. 968. - P. 281-284.
- 119.Graeff F.G., Brandao M.L., Audi E.A., Schutz M.T. Modulation of the brain aversive system by GABAergic and serotonergic mechanisms // *Behav. Brain Res.* - 1986. - Vol. 21. - P. 65-72.
- 120.Graeff F.G., Silveira M.C., Nogueira R.L., Audi E.A., Oliveira R.M. Role of the amygdala and periaqueductal gray in anxiety and panic // *Behav. Brain Res.* - 1993. - Vol. 58. - P. 123-131.
- 121.Guidotti A. Role of DBI in brain and its posttranslational processing products in normal and abnormal behavior // *Neuropharmacol.* - 1991. - Vol. 30. - P. 1425-1433.
- 122.Guidotti A., Auta J., Davis J.M., Di-Giorgi-Gerevini V. et al. Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study // *Arch. Gen. Psychiatry* - 2000. - Vol. 57. - P. 1061-1069.
- 123.Guidotti A., Dong E., Matsumoto K., Pinna G. et al. The socially-isolated mouse: a model to study the putative role of allopregnanolone and 5 α -dihydroprogesterone in psychiatric disorders // *Brain Res. Rev.* - 2001. - Vol. 37. - P. 110-115.
- 124.Gulinello M., Gong Q.H., Li X., Smith S.S. Short-term exposure to a neuroactive steroid increases $\alpha 4$ GABA(A) receptor subunit levels in association with increased anxiety in the female rat // *Brain Res.* - 2001. - Vol. 910. - P. 55-66.
- 125.Hayase T., Yamamoto Y., Yamamoto K. Toxic cocaine- and convulsant-induced modification of forced swimming behaviors and their interaction with ethanol: comparison with immobilization stress // *BMC Pharmacol.* - 2002. - Vol. 2. - P. 19.
- 126.Henkel V., Baghai T.C., Eser D., Zill P. et al. The gamma amino butyric acid (GABA) receptor $\alpha 3$ subunit gene polymorphism in unipolar depressive disorder: a genetic association study // *Am. J. Med. Genet.* - 2004. - Vol. 126. - P. 82-87.
- 127.Herman J.P., Renda A., Bodie B. Norepinephrine-gamma-aminobutyric acid (GABA) interaction in limbic stress circuits: effects of reboxetine on GABAergic neurons // *Biol. Psychiatry* - 2003. - Vol. 53. - P. 166-174.
- 128.Hickie I., Naismith S., Ward P.B., Turner K. et al. Reduced hippocampal volumes and memory loss in patients with early- and late-onset depression // *Br. J. Psychiatry* - 2005. - Vol. 186. - P. 197-202.
- 129.Hilakivi L.A., Taira T., Hilakivi I., Loikas P. Neonatal treatment with monoamine uptake inhibitors alters later response in behavioural 'despair' test to beta and GABA-B receptor agonists // *Pharmacol. Toxicol.* - 1988. - Vol. 63. - P. 57-61.
- 130.Hinderer S.R. The supraspinal anxiolytic effect of baclofen for spasticity reduction // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* - 1990. - Vol. 69. - P. 254-258.
- 131.Hirani K., Khisti R.T., Chopde C.T. Behavioral action of ethanol in Porsolt's forced swim test: modulation by 3 α -hydroxy-5 α -pregnan-20-one // *Neuropharmacol.* - 2002. - Vol. 43. - P. 1339-1350.
- 132.Hirani K., Sharma A.N., Jain N.S., Ugale R.R., Chopde C.T. Evaluation of GABAergic neuroactive steroid 3 α -hydroxy-5 α -pregnan-20-one as a neurobiological substrate for the anti-anxiety effect of ethanol in rats // *Psychopharmacol.* - 2005. - Vol. 180. - P. 267-278.
- 133.Hisama F.M., Gruen J.R., Choi J., Huseinovic M. et al. Human GABAA receptor 1 gene: eight novel sequence variants // *Hum. Mutat.* - 2001. - Vol. 17. - P. 349-350.
- 134.Ho Y.J., Eichendorff J., Schwarting R.K. Individual response profiles of male Wistar rats in animal models for anxiety and depression // *Behav. Brain Res.* - 2002. - Vol. 136. - P. 1-12.
- 135.Horiuchi Y., Nakayama J., Ishiguro H., Ohtsuki T. et al. Possible association between a haplotype of the GABA-A receptor $\gamma 1$ subunit gene (GABRA1) and mood disorders // *Biol. Psychiatry* - 2004. - Vol. 55. - P. 40-45.

- 136.Jamous A., Kennedy P., Psychol C., Grey N. Psychological and emotional effects of the use of oral baclofen: a preliminary study // *Paraplegia* - 1994. - Vol. 32. - P. 349-353.
- 137.Jardim M.C., Guimaraes F.S. GABAergic and glutamatergic modulation of exploratory behavior in the dorsomedial hypothalamus // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 2001. - Vol. 69. - P. 579-584.
- 138.Jasnow A.M., Huhman K.L. Activation of GABA(A) receptors in the amygdala blocks the acquisition and expression of conditioned defeat in Syrian hamsters // *Brain Res.* - 2001. - Vol. 920. - P. 142-150.
- 139.Joca S.R., Skalisz L.L., Bejimini V., Vital M.A., Andreatini R. The antidepressant-like effect of oxcabazepine: possible role of dopaminergic neurotransmission // *Eur. Neuropsychopharmacol.* - 2000. - Vol. 10. - P. 223-228.
- 140.Kalisch R., Salome N., Platzer S., Wigger A. et al. High trait anxiety and hyporeactivity to stress of the dorsomedial prefrontal cortex: a combined phMRI and Fos study in rats // *Neuroimage* - 2004. - Vol. 23. - P. 382-391.
- 141.Kalisch R., Schubert M., Jacob W., Kessler M.S. et al. Anxiety and hippocampus volume in the rat // *Neuropsychopharmacol.* - 2005. - Vol. 14. - P. 1-8.
- 142.Kalueff A., Nutt D.J. Role of GABA in memory and anxiety // *Depress. Anxiety* - 1996. - Vol. 4. - P. 100-110.
- 143.Kaluiev A.V. GABA-ergic role in overlapping of memory and anxiety // *Fiziol. Zh.* - 1998. - Vol. 44. - P. 32-41.
- 144.Kamei C., Masuda Y., Oka M., Shimizu M. Effects of antidepressant drugs on amygdaloid after-discharge in rats // *Jpn. J. Pharmacol.* - 1975. - Vol. 25. - P. 359-365.
- 145.Kash S.F., Tecott L.H., Hodge C., Baekkeskov S. Increased anxiety and altered responses to anxiolytics in mice deficient in the 65-kDa isoform of glutamic acid decarboxylase // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* - 1999. - Vol. 96. - P. 1698-1703.
- 146.Katsura M., Mohri Y., Shuto K., Tsujimura A., Ukai M., Ohkuma S. Psychological stress, but not physical stress, causes increase in diazepam binding inhibitor (DBI) mRNA expression in mouse brains // *Mol. Brain Res.* - 2002. - Vol. 104. - P. 103-109.
- 147.Kaufmann K.R. Adjunctive tiagabine treatment of psychiatric disorders: three cases // *Ann. Clin. Psychiatry* - 1998. - Vol. 10. - P. 181-184.
- 148.Kelly J.P., Wrynn A.S., Leonard B.E. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: an update // *Pharmacol. Ther.* - 1997. - Vol. 74. - P. 299-316.
- 149.Kendler K.S., Heath A., Martin N.G., Eaves L.J. Symptoms of anxiety and depression in a volunteer twin population. The etiologic role of genetic and environmental factors // *Arch. Gen. Psychiatry* - 1986. - Vol. 43. - P. 213-221.
- 150.Kendler K.S., Heath A.C., Martin N.G., Eaves L.J. Symptoms of anxiety and symptoms of depression. Same genes, different environments? // *Arch. Gen. Psychiatry* - 1987. - Vol. 44. - P. 451-457.
- 151.Keros S., Hablitz J.J. Subtype-specific GABA transporter antagonists synergistically modulate phasic and tonic GABA conductance in rat neocortex // *J. Neurophysiol.* - 2005. - Vol. 94. - P. 2073-2085.
- 152.Khisti R.T., Chopde C.T., Jain S.P. Antidepressant-like effect of the neurosteroid 3alpha-hydroxy-5alpha-pregnan-20-one in mice forced swim test // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 2000. - Vol. 67. - P. 137-143.
- 153.Khisti R.T., Penland S.N., VanDoren M.J., Grobin A.C., Morrow A.L. GABAergic neurosteroid modulation of ethanol actions // *World J. Biol. Psychiatry* - 2002. - Vol. 3. - P. 87-95.
- 154.Killgore W.D., Yurgelun-Todd D.A. 2004. Activation of the amygdala and anterior cingulate during nonconscious processing of sad versus happy faces. *Neuroimage* 21(4):1215-23.
- 155.Killgore W.D., Yurgelun-Todd D.A. Social anxiety predicts amygdala activation in adolescents viewing fearful faces // *Neuroreport* - 2005. - Vol. 16. - P. 1671-1675.
- 156.Korpi E.R., Grunder G., Luddens H. Drug interactions at GABA(A) receptors // *Prog. Neurobiol.* - 2002. - Vol. 67. - P. 113-159.
- 157.Korpi E.R., Sinkkonen S.T. GABAa receptor subtypes as targets for neuropsychiatric drug development // *Pharmacol. Ther.* - 2006. - Vol. 109. - P. 12-32.
- 158.Kosel M., Rudolph U., Wielepp P., Luginbuhl M., Schmitt W. et al. Diminished GABAa receptor-binding capacity and a DNA base substitution in a patient with treatment-resistant depression and anxiety // *Neuropsychopharmacol.* - 2004. - Vol. 29. - P. 347-350.
- 159.Kram M.L., Kramer G.L., Steciuk M., Ronan P.J., Petty F. Effects of learned helplessness on brain GABA receptors // *Neurosci. Res.* - 2000. - Vol. 38. - P. 193-198.
- 160.Kroes R.A., Panksepp J., Burgdorf J., Otto N.J., Moskal J.R. Modeling depression: social dominance-submission gene expression patterns in rat neocortex // *Neuroscience* - 2005. - Vol. 137. - P. 37-49.
- 161.Krupitskii E.M., Burakov A.M., Ivanov V.B., Karandashova G.F. et al. The use of baclofen for treating affective disorders in alcoholism // *Zh. Nevropatol. Psikiatr.* - 1994. - Vol. 94. - P. 57-61.
- 162.Krystal J.H., Sanacora G., Blumberg H., Anand A. et al. Glutamate and GABA systems as targets for novel antidepressant and mood-stabilizing treatments // *Mol. Psychiatry* - 2002. - Vol. 7, Suppl. 1. - P. S71-S80.
- 163.Kugaya A., Sanacora G., Verhoeff N.P.L.G., Fujita M. et al. Cerebral benzodiazepine receptors in depressed patients measured with [123I]iomazenil SPECT // *Biol. Psychiatry* - 2003. - Vol. 54. - P. 792-799.
- 164.Lang A.P., de Angelis L. Experimental anxiety and antiepileptics: the effects of valproate and vigabatrin in the mirrored chamber test // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* - 2003. - Vol. 25. - P. 265-271.
- 165.Lapin I. Phenibut (beta-phenyl-GABA): a tranquilizer and nootropic drug // *CNS Drug Rev.* - 2001. - Vol. 7. - P. 471-481.
- 166.Lappalainen J., Sanacora G., Kranzler H.R., Malison R. et al. Mutation screen of the glutamate decarboxylase-67 gene and haplotype association to unipolar depression // *Am. J. Med. Genet.* - 2004. - Vol. 124. - P. 81-86.
- 167.Lemoine P., Boulenger J.P., Caillard V., Tanne N., Bonnet D. Compared efficacy of prazepam and clomipramine in major depression with anxiety: a multicenter controlled study // *Pharmacopsychiatry* - 1991. - Vol. 24. - P. 175-179.
- 168.Leung J.W., Xue H. GABAergic functions and depression: from classical therapies to herbal medicine // *Curr. Drug Targets. CNS Neurol. Disord.* - 2003. - Vol. 2. - P. 363-374.
- 169.Levesque J., Eugene F., Joannette Y., Paquette V. et al. Neural circuitry underlying voluntary suppression of sadness // *Biol. Psychiatry* - 2003. - Vol. 53. - P. 502-510.
- 170.Linthorst A.C., Penalva R.G., Flachskamm C., Holsboer F., Reul J.M. Forced swim stress activates rat hippocampal serotonergic neurotransmission involving a corticotropin-releasing hormone receptor-dependent mechanism // *Eur. J. Neurosci.* - 2002. - Vol. 16. - P. 2441-2452.
- 171.Lloyd K.G., Morselli P.L., Depoortere H., Fournier V. et al. The potential use of GABA agonists in psychiatric disorders: evidence from studies with progabide in animal models and clinical trials // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 1983. - Vol. 18. - P. 957-966.
- 172.Lloyd K.G., Thuret F., Pilc A. Upregulation of gamma-aminobutyric acid (GABA) B binding sites in rat frontal cortex: a common action of repeated administration of different classes of antidepressants and electroshock // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1985. - Vol. 235. - P. 191-199.
- 173.Lloyd K.G., Zivkovic B., Sanger D., Depoortere H., Bartholini G. Fengabine, a novel antidepressant GABAergic agent. I. Activity in models for antidepressant drugs and psychopharmacological profile // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1987. - Vol. 241. - P. 245-250.
- 174.Lloyd K.G., Zivkovic B., Scatton B., Morselli P.L., Bartholini G. The gabaergic hypothesis of depression // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* - 1989. - Vol. 13. - P. 341-351.
- 175.Lofberg C., Agren H., Harro J., Orelund L. Cholecystokinin in CSF from depressed patients: possible relations to severity of depression and suicidal behaviour // *Eur. Neuropsychopharmacol.* - 1998. - Vol. 8. - P. 153-157.
- 176.Lopez J.F., Akil H., Watson S.J. Neural circuits mediating stress // *Biol. Psychiatry* - 1999. - Vol. 46. - P. 1461-1471.
- 177.Lundorf M.D., Buttenschon H.N., Foldagen L., Blackwood D.H. et al. Mutational screening and association study of glutamate decarboxylase 1 as a candidate susceptibility gene for bipolar disorders and schizophrenia // *Am. J. Med. Genet.* - 2005. - Vol. 135. - P. 94-101.
- 178.Lydiard R.B. The role of GABA in anxiety disorders // *J. Clin. Psychiatry* - 2003. - Vol. 64, Suppl. 3. - P. 21-27.
- 179.Maihofner C., Ropohl A., Reulbach U., Hiller M. et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a magnetoencephalographic study // *Neuroreport* - 2005. - Vol. 16. - P. 1839-1842.
- 180.Malatynska E., De Leon I., Allen D., Yamamura H.I. Effects of amitriptyline on GABA-stimulated 36Cl- uptake in relation to a be-

- havioral model of depression // *Brain Res. Bull.* - 1995. - Vol. 37. - P. 53-59.
181. Malatynska E., Crites G.J., Harrawood D., Goldenberg R., Matheson G.K. Antidepressant effects on GABA-stimulated $^{36}\text{Cl}^-$ influx in rat cerebral cortex are altered after treatment with GABA(A) receptor antisense oligodeoxynucleotides // *Brain Res.* - 2000. - Vol. 869. - P. 78-84.
182. Malhi G.S., Lagopoulos J., Ward P.B., Kumari V., Mitchell P.B. et al. Cognitive generation of affect in bipolar depression: an fMRI study // *Eur. J. Neurosci.* - 2004. - Vol. 19. - P. 741-754.
183. Marowsky A., Fritschy J.M., Vogl K.E. Functional mapping of GABA_A receptor subtypes in the amygdala // *Eur. J. Neurosci.* - 2004. - Vol. 20. - P. 1281-1289.
184. Martin S.C., Russek S.J., Farb D.H. Human GABA_BR genomic structure: evidence for splice variants in GABA_BR1 but not GABA_BR2 // *Gene* - 2001. - Vol. 278. - P. 63-79.
185. Massat I., Souery D., Del-Favero J., Oruc L. et al. Excess of allele 1 for $\gamma 3$ subunit GABA receptor gene (GABRA3) in bipolar patients: a multicentric association study // *Mol. Psychiatry* - 2002. - Vol. 7. - P. 201-207.
186. Matsubara M., Suzuki S., Miura K., Terashima M. et al. Electrophysiologic analysis of antidepressant drug effects on the GABA(A) receptor complex based upon antagonist-induced encephalographic power spectrum changes // *Neuropsychobiol.* - 2000. - Vol. 42. - P. 149-157.
187. Maurice T. Neurosteroids and sigma receptors, biochemical and behavioral relevance // *Pharmacopsychiatry* - 2004. - Vol. 37, Suppl. 3. - P. S171-S182.
188. McKinney W.T. Overview of the past contributions in animal models and their changing place in psychiatry // *Sem. Clin. Psychiatry* - 2004. - Vol. 6. - P. 68-78.
189. Medina J.H., Novas M.L., Wolfman C.N., Levi de Stein M., De Robertis E. Benzodiazepine receptors in rat cerebellar cortex and hippocampus undergo rapid and reversible changes after acute stress // *Neuroscience* - 1983. - Vol. 9. - P. 331-335.
190. Mei B., Li C., Dong S., Jiang C.H., Wang H., Hu Y. Distinct gene expression profiles in hippocampus and amygdala after fear conditioning // *Brain Res. Bull.* - 2005. - Vol. 67. - P. 1-12.
191. Michael N., Erfurth A., Ohmann P., Arolt V., Heindel W., Pfeleiderer B. Metabolic changes within the left dorsolateral prefrontal cortex occurring with electroconvulsive therapy in patients with treatment resistant unipolar depression // *Psychol. Med.* - 2003. - Vol. 33. - P. 1277-1284.
192. Mihalek R.M., Banerjee P.K., Korpi E.R., Quinlan J.J. et al. Attenuated sensitivity to neuroactive steroids in gamma-aminobutyrate type A receptor delta subunit knockout mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* - 1999. - Vol. 96. - P. 12905-12910.
193. Mindus P., Ericson K., Greitz T., Meyerson B.A., Nyman H., Sjogren I. Regional cerebral glucose metabolism in anxiety disorders studied with positron emission tomography before and after psychosurgical intervention. A preliminary report // *Acta Radiol. Suppl.* - 1986. - Vol. 369. - P. 444-448.
194. MGI, Mouse Genome Informatics, <http://www.informatics.jax.org/> Jackson Laboratory, USA. 2006.
195. Mohler H., Fritschy J.M., Hensch T., Rudolph U. Specific GABA_A circuits in brain development and therapy // *Biochem. Pharmacol.* - 2004. - Vol. 68. - P. 1685-1690.
196. Mombereau C., Kaupmann K., Froestl W., Sansig G., van der Putten H., Cryan J.F. Genetic and pharmacological evidence of a role for GABA(B) receptors in the modulation of anxiety- and antidepressant-like behaviour // *Neuropsychopharmacol.* - 2004. - Vol. 29. - P. 1050-1062.
197. Mombereau C., Kaupmann K., Gassmann M., Bettler B., van der Putten H., Cryan J.F. Altered anxiety and depression-related behaviours in mice lacking GABA-B(2) receptor subunits // *Neuroreport* - 2005. - Vol. 16. - P. 307-310.
198. Montpied P., Weizman A., Weizman R., Kook K.A. et al. Repeated swim-stress reduces GABA_A receptor alpha subunit mRNAs in the mouse hippocampus // *Mol. Brain Res.* - 1993. - Vol. 18. - P. 267-272.
199. Morris J.S., Friston K.J., Buchel C., Frith C.D. et al. A neuromodulatory role for the human amygdala in processing emotional facial expressions // *Brain* - 1998. - Vol. 121. - P. 47-57.
200. Nakagawa Y., Ishima T., Ishibashi Y., Yoshii T., Takashima T. Involvement of GABA(B) receptor systems in action of antidepressants: baclofen but not bicuculline attenuates the effects of antidepressants on the forced swim test in rats // *Brain Res.* - 1996. - Vol. 709. - P. 215-220.
201. Nakagawa Y., Ishima T., Ishibashi Y., Yoshii T., Takashima T. Involvement of GABA(B) receptor systems in action of antidepressants: baclofen but not bicuculline attenuates the effects of antidepressants on the forced swim test in rats // *Brain Res.* - 1996. - Vol. 741. - P. 240-245.
202. Nashold B.C., Wilson W.P., Slaughter D.G. Sensations evoked by stimulation in the midbrain of man // *J. Neurosurg.* - 1969. - Vol. 30. - P. 14-24.
203. Nemeroff C.B. The role of GABA in the pathophysiology and treatment of anxiety disorders // *Psychopharmacol. Bull.* - 2003. - Vol. 37. - P. 133-146.
204. Nestler E.J., Gould E., Manji H., Bunce M. et al. Preclinical models: status of basic research in depression // *Biol. Psychiatry* - 2002. 52(6):503-28.
205. Neumeister A., Wood S., Bonne O., Nugent A.C. Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects // *Biol. Psychiatry* - 2005. - Vol. 57. - P. 935-937.
206. Nishimura H., Ida Y., Tsuda A., Tanaka M. Opposite effects of diazepam and beta-CCE on immobility and straw-climbing behavior of rats in a modified forced-swim test // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 1989. - Vol. 33. - Vol. 227-231.
207. Nishimura H., Tanaka M. Effects of alprazolam on anxiety-related behavior of rats in a modified forced-swim test employing straw suspension // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 1992. - Vol. 41. - P. 425-427.
208. Nobre M.J., Brandao M.L. Analysis of freezing behavior and ultrasonic vocalization in response to foot-shocks, ultrasound signals and GABAergic inhibition in the inferior colliculus: effects of muscimol and midazolam // *Eur. Neuropsychopharmacol.* - 2004. - Vol. 14. - P. 45-52.
209. Nutt D. Treatment of depression and concomitant anxiety // *Eur. Neuropsychopharmacol.* - 2000. - Vol. 10, Suppl. 4. - P. S433-S437.
210. Nutt D.J. Neurobiological mechanisms in generalized anxiety disorder // *J. Clin. Psychiatry* - 2001. - Vol. 62, Suppl. 11. - P. 22-27.
211. Nutt D.J. Overview of diagnosis and drug treatments of anxiety disorders // *CNS Spectr.* - 2005. - Vol. 10. - P. 49-56.
212. Nutt D.J., Malizia A.L. New insights into the role of the GABA(A)-benzodiazepine receptor in psychiatric disorder // *Br. J. Psychiatry* - 2001. - Vol. 179. - P. 390-396.
213. Nutt D.J., Ballenger J.C., Sheehan D., Wittchen H.U. Generalized anxiety disorder: comorbidity, comparative biology and treatment // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* - 2002. - 5. - P. 315-325.
214. Obrocea G.V., Dunn R.M., Frye M.A., Ketter T.A. et al. Clinical predictors of response to lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory affective disorders // *Biol. Psychiatry* - 2002. - Vol. 51. - P. 253-260.
215. O'Connor W.T., Earley B., Leonard B.E. Antidepressant properties of the triazolobenzodiazepines alprazolam and adinazolam: studies on the olfactory bulbectomized rat model of depression // *Br. J. Clin. Pharmacol.* - 1985. - Vol. 19, Suppl. 1. - P. 49S-56S.
216. Olsen R.W., Sapp D.M. Neuroactive steroid modulation of GABA_A receptors // *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* - 1995. - Vol. 48. - P. 57-74.
217. Olsen R.W., Sapp D.M., Bureau M.H., Turner D.M., Kokka N. Allosteric actions of central nervous system depressants including anesthetics on subtypes of the inhibitory gamma-aminobutyric acid A receptor-chloride channel complex // *Ann. NY Acad. Sci.* - 1991. - Vol. 625. - P. 145-154.
218. Olsen R.W., Chang C.S., Li G., Hancher H.J., Wallner M. Fishing for allosteric sites on GABA(A) receptors // *Biochem. Pharmacol.* - 2004. - Vol. 68. - P. 1675-1684.
219. Ong J., Kerr D.I. Clinical potential of GABA(B) receptor modulators // *CNS Drug Rev.* - 2005. - Vol. 11. - P. 317-334.
220. Oruc L., Verheyen G.R., Furac I., Ivezic S. et al. Positive association between the GABRA5 gene and unipolar recurrent major depression // *Neuropsychobiol.* - 1997. - Vol. 36. - P. 62-64.
221. O'Sullivan K. Depression and its treatment in alcoholics: a review // *Can J Psychiatry* - 1984. - Vol. 29. - P. 379-384.
222. Pandossio J.E., Molina V.A., Brandao M.L. Prior electrical stimulation of the inferior colliculus sensitizes rats to the stress of the elevated plus-maze test // *Behav. Brain Res.* - 2000. - Vol. 109. - P. 19-25.

- 223.Papadimitriou G.N., Dikeos D.G., Karadima G., Avramopoulos D. et al. Association between the GABAA receptor $\gamma 5$ subunit gene locus (GABRA5) and bipolar affective disorder // *Am. J. Med. Genet.* - 1998. - Vol. 81. - P. 73-80.
- 224.Petty F., Sherman A.D. GABAergic modulation of learned helplessness // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 1981. - Vol. 15. - P. 567-570.
- 225.Petty F., Kramer G.L., Dunnam D., Rush A.J. Plasma GABA in mood disorders // *Psychopharmacol. Bull.* - 1990. - Vol. 26. - P. 157-161.
- 226.Petty F., Kramer G.L., Fulton M., Moeller F.G., Rush A.J. Low plasma GABA is a trait-like marker for bipolar illness // *Neuropsychopharmacol.* - 1993. - Vol. 9. - P. 125-132.
- 227.Petty F. GABA and mood disorders: a brief review and hypothesis // *J. Affect. Disord.* - 1995. - Vol. 34. - P. 275-281.
- 228.Petty F., Trivedi M.H., Fulton M., Rush A.J. Benzodiazepines as antidepressants: does GABA play a role in depression? // *Biol. Psychiatry* - 1995. - Vol. 38. - P. 578-591.
- 229.Phelps E.A., O'Connor K.J., Gatenby C., Gore J.C. et al. Activation of the left amygdala to a cognitive representation of fear // *Nat. Neurosci.* - 2001. - Vol. 4. - P. 437-441.
- 230.Pilc A., Nowak G. GABAergic hypotheses of anxiety and depression: Focus on GABA(B) receptors // *Drugs Today* - 2005. - Vol. 41. - P. 755-766.
- 231.Post R.M., Ketter T.A., Joffe R.T., Kramlinger K.L. Lack of beneficial effects of l-baclofen in affective disorder // *Int. Clin. Psychopharmacol.* - 1991. - Vol. 6. - P. 197-207.
- 232.Post R.M., Denicoff K.D., Frye M.A., Dunn R.T. et al. A history of the use of anticonvulsants as mood stabilizers in the last two decades of the 20th century // *Neuropsychobiol.* - 1998. - Vol. 38. - P. 152-166.
- 233.Post R.M. Differing psychotropic profiles of anticonvulsants in bipolar and other psychiatric disorders // *Clin. Neurosci. Res.* - 2004. - Vol. 4. - P. 9-30.
- 234.Quirk G.J., Gehlert D.R. Inhibition of the amygdala: key to pathological states? // *Ann. NY Acad. Sci.* - 2003. - Vol. 985. - P. 263-272.
- 235.Raghavendra V., Kaur G., Kulkarni S.K. Anti-depressant action of melatonin in chronic forced swimming-induced behavioral despair in mice, role of peripheral benzodiazepine receptor modulation // *Eur. Neuropsychopharmacol.* - 2000. - Vol. 10. - P. 473-481.
- 236.Rago L., Kiivet R.A., Adojaan A., Harro J., Allikmets L. Stress-protection action of beta-phenyl(GABA): involvement of central and peripheral type benzodiazepine binding sites // *Pharmacol. Toxicol.* - 1990. - Vol. 66. - P. 41-44.
- 237.Rajkowska G. Depression: what we can learn from postmortem studies // *Neuroscientist* - 2003. - Vol. 9. - P. 273-284.
- 238.Rajkowska G., Miguel-Hidalgo J.J., Wei J., Dilley G. et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression // *Biol. Psychiatry* - 1999. - Vol. 45. - P. 1085-1098.
- 239.Rapaport M.H., Clary C., Fayyad R., Endicott J. Quality-of-life impairment in depressive and anxiety disorders // *Am. J. Psychiatry* - 2005. - Vol. 162. - P. 1171-1178.
- 240.Rauch S.L., van der Kolk B.A., Fisler R.E., Alpert N.M. et al. A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery // *Arch. Gen. Psychiatry* - 1996. - Vol. 53. - P. 380-387.
- 241.Reddy D.S. Is there a physiological role for the neurosteroid THDOC in stress-sensitive conditions? // *Trends Pharmacol. Sci.* - 2003. - Vol. 24. - P. 103-106.
- 242.Reddy D.S., O'Malley B.W., Rogawski M.A. Anxiolytic activity of progesterone in progesterone receptor knockout mice // *Neuropharmacol.* - 2005. - Vol. 48. - P. 14-24.
- 243.Ring H.A., Crellin R., Kirker S., Reynolds E.H. Vigabatrin and depression // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* - 1993. - Vol. 56. - P. 925-928.
- 244.Rochet T., Tonon M.C., Kopp N., Vaudry H., Miachon S. Evaluation of endozepine-like immunoreactivity in the frontal cortex of suicide victims // *Neuroreport* - 1998. - Vol. 9. - P. 53-56.
- 245.Rodgers R.J. Animal models of 'anxiety': where next? // *Behav. Pharmacol.* - 1997. - Vol. 8. - P. 477-496.
- 246.Rodin E. Metrazol tolerance in a normal volunteer population; an investigation of the potential significance of abnormal findings // *EEG Clin. Neurophysiol. Suppl.* - 1958. - Vol. 10. - P. 433-446.
- 247.Rodin E. Metrazol tolerance in a "normal" volunteer population. A ten year follow-up report // *J. Nerv. Ment. Dis.* - 1970. - Vol. 150. - P. 438-443.
- 248.Rogawski M.A., Loscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions // *Nat. Med.* - 2004. - Vol. 10. - P. 685-692.
- 249.Rosahl T.W. Validation of GABA_A receptor subtypes as potential drug targets by using genetically modified mice // *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* - 2003. - Vol. 2. - P. 207-212.
- 250.Rosenthal M. Tiagabine for the treatment of generalized anxiety disorder: a randomized, open-label, clinical trial with paroxetine as a positive control // *J. Clin. Psychiatry* - 2003. - Vol. 64. - P. 1245-1245.
- 251.Rossini D., Lucca A., Zanardi R., Magri L., Smeraldi E. Transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depressed patients: a double-blind, placebo-controlled trial // *Psychiatry Res.* - 2005. - Vol. 137. - P. 1-10.
- 252.Rosso I.M., Cintron C.M., Steingard R.J., Renshaw P.F. et al. Amygdala and hippocampus volumes in pediatric major depression // *Biol. Psychiatry* - 2005. - Vol. 57. - P. 21-26.
- 253.Roy A. Cerebrospinal fluid diazepam binding inhibitor in depressed patients and normal controls // *Neuropharmacol.* - 1991. - Vol. 30. - P. 1441-1444.
- 254.Roy A., DeJong J., Lamparski D., George T., Linnoila M. Depression among alcoholics. Relationship to clinical and cerebrospinal fluid variables // *Arch. Gen. Psychiatry* - 1991. - Vol. 48. - P. 428-432.
- 255.Roy M.A., Neale M.C., Pedersen N.L., Mathe A.A., Kendler K.S. A twin study of generalized anxiety disorder and major depression // *Psychol. Med.* - 1995. - Vol. 25. - P. 1037-1049.
- 256.Rudolph U., Mohler H. GABA-based therapeutic approaches: GABA_A receptor subtype functions // *Curr. Opin. Pharmacol.* - 2006. - Vol. 6. - P. 1-6.
- 257.Rupniak N.M. Animal models of depression: challenges from a drug development perspective // *Behav. Pharmacol.* - 2003. - Vol. 14. - P. 385-390.
- 258.Rupprecht R. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological properties // *Psychoneuroendocrinol.* - 2003. - Vol. 28. - P. 139-168.
- 259.Sajdyk T.J., Shekhar A. Sodium lactate elicits anxiety in rats after repeated GABA receptor blockade in the basolateral amygdala // *Eur. J. Pharmacol.* - 2000. - Vol. 394. - P. 265-273.
- 260.Sanacora G., Mason G.F., Rothman D.L., Behar K.L. et al. Reduced cortical gamma-aminobutyric acid levels in depressed patients determined by proton magnetic resonance spectroscopy // *Arch. Gen. Psychiatry* - 1999. - Vol. 56. - P. 1043-1047.
- 261.Sanacora G., Mason G.F., Krystal J.H. Impairment of GABAergic transmission in depression: new insights from neuroimaging studies // *Crit. Rev. Neurobiol.* - 2000. - Vol. 14. - P. 23-45.
- 262.Sanacora G., Mason G.F., Rothman D.L., Krystal J.H. Increased occipital cortex GABA concentrations in depressed patients after therapy with selective serotonin reuptake inhibitors // *Am. J. Psychiatry* - 2002. - Vol. 159. - P. 663-665.
- 263.Sanacora G., Mason G.F., Rothman D.L., Hyder F. et al. Increased cortical GABA concentrations in depressed patients receiving ECT // *Am. J. Psychiatry* - 2003. - Vol. 160. - P. 577-579.
- 264.Sand P.G., Godau C., Riederer P., Peters C., Franke P. et al. Exonic variants of the GABA(B) receptor gene and panic disorder // *Psychiatr. Genet.* - 2000. - Vol. 10. - P. 191-194.
- 265.Sands S.A., Reisman S.A., Enna S.J. Effect of antidepressants on GABA(B) receptor function and subunit expression in rat hippocampus // *Biochem. Pharmacol.* - 2004. - Vol. 68. - P. 1489-1495.
- 266.Sandford J.J., Argyropoulos S.V., Nutt D.J. The psychobiology of anxiolytic drug. Part 1: basic neurobiology // *Pharmacol. Ther.* - 2000. - Vol. 88. - P. 197-212.
- 267.Sarup A., Larsson O.M., Schousboe A. GABA transporters and GABA-transaminase as drug targets // *Curr. Drug Target CNS Neurol. Disord.* - 2003. - Vol. 2. - P. 269-277.
- 268.Saylam C., Ucerler H., Kitis O., Ozand E., Gonul A.S. Reduced hippocampal volume in drug-free depressed patients // *Surg. Radiol. Anat.* - 2006, in press.
- 269.Schaller J.L., Thomas J., Rawlings D. Low-dose tiagabine effectiveness in anxiety disorders // *MedGenMed* - 2004. - Vol. 6. - P. 8.
- 270.Schaffer L.C., Schaffer C.B., Howe J. An open case series on the utility of tiagabine as an augmentation in refractory bipolar outpatients // *J. Affect. Disord.* - 2002. - Vol. 71. - P. 259-263.

271. Schechter M.D., Chance W.T. Non-specificity of "behavioral despair" as an animal model of depression // *Eur. J. Pharmacol.* - 1979. - Vol. 60. - P. 139-142.
272. Schenber L.C., Graeff F.G. Role of the periaqueductal gray substance in the antianxiety action of benzodiazepines // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 1978. - Vol. 9. - P. 287-295.
273. Schmitt U., Hiemke C. Effects of GABA-transporter (GAT) inhibitors on rat behaviour in open field and elevated plus maze // *Behav. Pharmacol.* - 1999. - Vol. 10. - P. 131-137.
274. Schmitt U., Luddens H., Hiemke C. Anxiolytic-like effects of acute and chronic GABA transporter inhibition in rats // *J. Neural. Transm.* - 2002. - Vol. 109. - P. 871-880.
275. Schousboe A., Sarup A., Larsson O.M., White H.S. GABA transporters as drug targets for modulation of GABAergic activity // *Biochem. Pharmacol.* - 2004. - Vol. 68. - P. 1557-1563.
276. Schwartz T.L. The use of tiagabine augmentation for treatment-resistant anxiety disorders: a case series // *Psychopharmacol. Bull.* - 2002. - Vol. 36. - P. 53-57.
277. Sen S., Villafuerte S., Nesse R., Stoltenberg S.F. et al. Serotonin transporter and GABAA alpha 6 receptor variants are associated with neuroticism // *Biol. Psychiatry* - 2004. - Vol. 55. - P. 244-249.
278. Shah A.A., Sjøvold T., Treit D. Inactivation of the medial prefrontal cortex with the GABAA receptor agonist muscimol increases open-arm activity in the elevated plus-maze and attenuates shock-probe burying in rats // *Brain Res.* - 2004. - Vol. 1028. - P. 112-115.
279. Shelton R.C. Treating bipolar depression // *J. Fam. Pract. Suppl.* - 2003. - S14-S17.
280. Shephard R.A., Wedlock P., Wilson N.E. Direct evidence for mediation of an anticonflict effect of baclofen by GABA_B receptors // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 1992. - Vol. 41. - P. 651-653.
281. Sherif F., Orelund L. Effect of the GABA-transaminase inhibitor vigabatrin on exploratory behaviour in socially isolated rats // *Behav. Brain Res.* - 1995. - Vol. 72. - P. 135-140.
282. Shiah I.S., Yatham L.N. GABA function in mood disorders: an update and critical review // *Life Sci.* - 1998. - Vol. 63. - P. 1289-1303.
283. Shibata S., Nakanishi H., Watanabe S., Ueki S. Effects of chronic administration of antidepressants on mouse-killing behavior (muricide) in olfactory bulbectomized rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 1984. - Vol. 21. - P. 225-230.
284. Shekhar A., Keim S.R., Simon J.R., McBride W.J. Dorsomedial hypothalamic GABA dysfunction produces physiological arousal following sodium lactate infusions // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 1996. - Vol. 55. - P. 249-256.
285. Sheline Y.I. Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain // *Biol. Psychiatry* - 2003. - Vol. 54. - P. 338-352.
286. Sieghart W. Structure and pharmacology of gamma-aminobutyric acidA receptor subtypes // *Pharmacol. Rev.* - 1995. - Vol. 47. - P. 181-234.
287. Sieghart W., Fuchs K., Tretter V., Ebert V. et al. Structure and subunit composition of GABA(A) receptors // *Neurochem. Int.* - 1999. - Vol. 34. - P. 379-385.
288. Singewald N., Salchner P., Sharp T. Induction of c-Fos expression in specific areas of the fear circuitry in rat forebrain by anxiogenic drugs // *Biol. Psychiatry* - 2003. - Vol. 53. - P. 275-283.
289. Skrebukhova T., Allikmets L., Matto V. Effects of anxiogenic drugs in rat forced swimming test // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* - 1999. - Vol. 21. - P. 173-178.
290. Smoller J.W., Rosenbaum J.F., Biederman J., Susswein L.S. et al. Genetic association analysis of behavioral inhibition using candidate loci from mouse models // *Am. J. Med. Genet.* - 2001. - Vol. 105. - P. 226-235.
291. Spivak B., Maayan R., Kotler M., Mester R. et al. Elevated circulatory level of GABA(A)-antagonistic neurosteroids in patients with combat-related post-traumatic stress disorder // *Psychol. Med.* - 2000. - Vol. 30. - P. 1227-1231.
292. Stahl S.M. Anticonvulsants as anxiolytics, part 1: tiagabine and other anticonvulsants with actions on GABA // *J. Clin. Psychiatry* - 2004. - Vol. 65. - P. 291-292.
293. Stork O., Ji F.Y., Kaneko K., Stork S. et al. Postnatal development of a GABA deficit and disturbance of neural functions in mice lacking GAD65 // *Brain Res.* - 2000. - Vol. 865. - P. 45-58.
294. Stork O., Ji F.Y., Obata K. Reduction of extracellular GABA in the mouse amygdala during and following confrontation with a conditioned fear stimulus // *Neurosci. Lett.* - 2002. - Vol. 327. - P. 138-142.
295. Strakowski S.M., Adler C.M., DelBello M.P. Volumetric MRI studies of mood disorders: do they distinguish unipolar and bipolar disorder? // *Bipol. Disord.* - 2002. - Vol. 4. - P. 80-88.
296. Strohle A., Romeo E., Hermann B., Pasini A. et al. Concentrations of 3 alpha-reduced neuroactive steroids and their precursors in plasma of patients with major depression and after clinical recovery // *Biol. Psychiatry* - 1999. - Vol. 45. - P. 274-277.
297. Sundman I., Allard P., Eriksson A., Marcusson J. GABA uptake sites in frontal cortex from suicide victims and in aging // *Neuropsychobiol.* - 1997. - Vol. 35. - P. 11-15.
298. Sundman-Eriksson I., Allard P. [(3H)]Tiagabine binding to GABA transporter-1 (GAT-1) in suicidal depression // *J. Affect. Disord.* - 2002. - Vol. 71. - P. 29-33.
299. Sundstrom I., Ashbrook D., Backstrom T. Reduced benzodiazepine sensitivity in patients with premenstrual syndrome: a pilot study // *Psychoneuroendocrinol.* - 1997. - Vol. 22. - P. 25-38.
300. Sundstrom-Poromaa I., Smith S., Gulinello M. GABA receptors, progesterone and premenstrual dysphoric disorder // *Arch. Women Ment. Health* - 2003. - Vol. 6. - P. 23-41.
301. Szymczyk G., Zebrowska-Lupina I. Influence of antiepileptics on efficacy of antidepressant drugs in forced swimming test // *Pol. J. Pharmacol.* - 2000. - Vol. 52. - P. 337-344.
302. Tanay V.A.M.I., Glencorse T.A., Greenshaw A.J., Baker G.B., Bateson A.N. Chronic administration of antipanic drugs alters rat brainstem GABAA receptor subunit mRNA levels // *Neuropharmacol.* - 1996. - Vol. 35. - P. 1475-1482.
303. Tanay V.A.M.I., Greenshaw A.J., Baker G.B., Bateson A.N. Common effects of chronically administered antipanic drugs on brainstem GABAA receptor subunit gene expression // *Mol. Psychiatry* - 2001. - Vol. 6. - P. 404-412.
304. Tunnicliffe G., Malatynska E. Central GABAergic systems and depressive illness // *Neurochem. Res.* - 2003. - Vol. 28. - P. 965-976.
305. Turner D.M., Ransom R.W., Yang J.S., Olsen R.W. Steroid anesthetics and naturally occurring analogs modulate the gamma-aminobutyric acid receptor complex at a site distinct from barbiturates // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1989. - Vol. 248. - P. 960-966.
306. Uhart M., McCaul M.E., Oswald L.M., Choi L., Wand G.S. GABRA6 gene polymorphism and an attenuated stress response // *Mol. Psychiatry* - 2004. - Vol. 9. - P. 998-1006.
307. Umezu T. Effects of psychoactive drugs in the Vogel conflict test in mice // *Jpn. J. Pharmacol.* - 1999. - Vol. 80. - P. 111-118.
308. Ungard J.T., Beekman M., Gasior M., Carter R.B., Dijkstra D., Witkin J.M. Modification of behavioral effects of drugs in mice by neuroactive steroids // *Psychopharmacol.* - 2000. - Vol. 148. - P. 336-343.
309. Urani A., Roman F.J., Phan V.L., Su T.P., Maurice T. The antidepressant-like effect induced by sigma(1)-receptor agonists and neuroactive steroids in mice submitted to the forced swimming test // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 2001. - Vol. 298. - P. 1269-1279.
310. Urani A., Chourbaji S., Gass P. Mutant mouse models of depression: candidate genes and current mouse lines // *Neurosci. Biobehav. Rev.* - 2005. - Vol. 29. - P. 805-828.
311. Uzunov D.P., Cooper T.B., Costa E., Guidotti A. Fluoxetine-elicited changes in brain neurosteroid content measured by negative ion mass fragmentography // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 1996. - Vol. 93. - P. 12599-12604.
312. Uzunova V., Sheline Y., Davis J.M., Rasmusson A. et al. Increase in the cerebrospinal fluid content of neurosteroids in patients with unipolar major depression who are receiving fluoxetine or fluvoxamine // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 1998. - Vol. 95. - P. 3239-3244.
313. Uzunova V., Ceci M., Kohler C., Uzunov D.P., Wrynn A.S. Region-specific dysregulation of allopregnanolone brain content in the olfactory bulbectomized rat model of depression // *Brain Res.* - 2003. - Vol. 976. - P. 1-8.
314. Uzunova V., Wrynn A.S., Kinnunen A., Ceci M. et al. Chronic antidepressants reverse cerebrocortical allopregnanolone decline in the olfactory-bulbectomized rat // *Eur. J. Pharmacol.* - 2004. - Vol. 486. - P. 31-34.
315. Vaiva G., Thomas P., Ducrocq F., Fontaine M. et al. Low posttrauma GABA plasma levels as a predictive factor in the development

of acute posttraumatic stress disorder // *Biol. Psychiatry* – 2004. – Vol. 55. – P. 250–254.

316.Vekovisheva O.Yu. The role of $\alpha 6$ subunit-containing GABA_A receptors in behavioral effects of alcohol and drug treatments // *Acta Univer. Tamper.* – 2003. – Vol. 928. – P. 1–58.

317.Verkuyl J.M., Hemby S.E., Joels M. Chronic stress attenuates GABAergic inhibition and alters gene expression of parvocellular neurons in rat hypothalamus // *Eur. J. Neurosci.* – 2004. – Vol. 20. – P. 1665–1673.

318.Villafuerte S., Burmeister M. Untangling genetic networks of panic, phobia, fear and anxiety // *Genome Biol.* – 2003. – Vol. 4. – P. 224–224.

319.Wang P.W., Ketter T.A. Clinical use of carbamazepine for bipolar disorders // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2005. – Vol. 6. – P. 2887–2902.

320.Wang H., Zhu Y.Z., Wong P.T.H., Farook J.M. et al. cDNA microarray analysis of gene expression in anxious PVG and SD rats after cat-freezing test // *Exp. Brain Res.* – 2003. – Vol. 149. – P. 413–421.

321.Weizman R., Weizman A., Kook K.A., Vocci F. et al. Repeated swim stress alters brain benzodiazepine receptors measured in vivo // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1989. – Vol. 249. – P. 701–707.

322.Whiting P.J. GABA-A receptor subtypes in the brain: a paradigm for CNS drug discovery? // *Drug Discov. Today* – 2003. – Vol. 8. – P. 445–450.

323.Wik G., Fredrikson M., Ericson K., Eriksson L. et al. A functional cerebral response to frightening visual stimulation // *Psychiatry Res.* – 1993. – Vol. 50. – P. 15–24.

324.Williams S.M., Bryan-Lluka L.J., Pow D.V. Quantitative analysis of immunolabeling for serotonin and for glutamate transporters after administration of imipramine and citalopram // *Brain Res.* – 2005. – Vol. 1042. – P. 224–232.

325.Wong M.L., Licinio J. From monoamines to genomic targets: a paradigm shift for drug discovery in depression // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2004. – Vol. 3. – P. 136–151.

326.Wu J.C., Buchsbaum M.S., Hershey T.G., Hazlett E. et al. PET in generalized anxiety disorder // *Biol. Psychiatry* – 1991. – Vol. 29. – P. 1181–1199.

327.Yamada K., Watanabe A., Iwayama-Shigeno Y., Yoshikawa T. Evidence of association between γ -aminobutyric acid type A receptor genes located on 5q34 and female patients with mood disorders // *Neurosci. Lett.* – 2003. – Vol. 349. – P. 9–12.

328.Yang J., Shen J. In vivo evidence for reduced cortical glutamate-glutamine cycling in rats treated with the antidepressant/antipanic drug phenelzine // *Neuroscience* – 2005. – Vol. 135. – P. 927–937.

329.Yilmazer-Hanke D.M., Roskoden T., Zilles K., Schwegler H. Anxiety-related behavior and densities of glutamate, GABA, acetylcholine and serotonin receptors in the amygdala of seven inbred mouse strains // *Behav. Brain Res.* – 2003. – Vol. 145. – P. 145–159.

330.Yoshikawa T., Watanabe A., Ishitsuka Y., Nakaya A., Nakatani N. Identification of multiple genetic loci linked to the propensity for “behavioral despair” in mice // *Genome Res.* – 2002. – Vol. 12. – P. 357–366.

331.Yurgelun-Todd D.A., Gruber S.A., Kanayama G., Killgore W.D. et al. fMRI during affect discrimination in bipolar affective disorder // *Bipol. Disord.* – 2000. – Vol. 2, N 3, Pt. 2. – P. 237–248.

332.Zarrindast M., Rostami P., Sadeghi-Hariri M. GABA(A) but not GABA(B) receptor stimulation induces antianxiety profile in rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2001. – Vol. 69. – P. 9–15.

333.Zhang L., Rubinow D.R., Ma W., Marks J.M. et al. GABA receptor subunit mRNA expression in brain of conflict, yoked control and control rats // *Mol. Brain Res.* – 1998. – Vol. 58. – P. 16–26.

334.Zimmerberg B., Brunelli S.A., Fluty A.J., Frye C.A. Differences in affective behaviors and hippocampal allopregnanolone levels in adult rats of lines selectively bred for infantile vocalizations // *Behav. Brain Res.* – 2005. – Vol. 159. – P. 301–311.

335.Zwanzger P., Rupprecht R. Selective GABAergic treatment for panic? Investigations in experimental panic induction and panic disorder // *J. Psychiatry Neurosci.* – 2005. – Vol. 30. – P. 167–175.

Role of central GABA in anxiety and depression pathogenesis: neurogenetics, neurochemistry and brain circuitry (Lecture)

KALUEFF A.V.

National Institute of Mental Health, Bethesda, USA

This review assesses the parallel animal and human data on the role of gamma-amino butyric acid (GABA) in depression and anxiety. By exploring the overlap in these conditions in terms of neurogenetics, neurochemistry and brain circuitry, this review further develops a theory (Kalueff and Nutt, 2004–2006) that the two conditions are intrinsically interrelated via CNS GABAergic dysregulation.

Key words: GABA; anxiety; depression; common pathogenesis.

Биогенные амины центральной нервной системы: действие нейротропина

ГОРБУНОВА А.В., САЛИЕВА Р.М.

Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К.Анохина РАМН, Москва, Россия

Изучено действие нейротропина, введенного внутривенно на обмен биогенных аминов (методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией) в отделах ЦНС крыс линий Август и Вистар. Результаты исследований дают возможность полагать, что при действии нейротропина у крыс Август активируются как симпатический, так и парасимпатический отделы нервной системы. У крыс Вистар происходит активация в основном симпатического отдела нервной системы с преобладанием расхода норадреналина над его синтезом.

Ключевые слова: нейротропин, биогенные амины, мозг, крысы линий Август и Вистар.

Р.Киношита, Х.Яйон, М.Такино выделили из инокулированной вирусом коревой оспы кожи кроликов нейротропин (небелковый, стандартизированный экстракт, содержащий много конъюгированных полисахаридов) (см. детали в обзоре [1]). Оказалось, что одним из основных свойств нейротропина является стабилизирующее его действие на измененные показатели гомеостаза, которое осуществляется в том числе через систему биогенных аминов ЦНС. Регуляцию артериального давления рассматривают как классический пример гомеостатической реакции организма. Также известно существование генетического контроля гомеостаза. В связи с этим, для дальнейшего исследования механизмов действия нейротропина представлялось важным изучение его влияния на уровень обмена биогенных аминов в ядрах центральной нервной системы у крыс генетически разных линий Август и Вистар, представляющих естественную модель разной устойчивости сердечно-сосудистых функций (по артериальному давлению) в условиях экстремальных воздействий.

Методика

Работа проведена на 28 крысах-самцах линий Август и Вистар массой 200-250 г. Нейротропин вводили внутривенно по 100 нг на животное. Контролем служили животные, содержащиеся в условиях вивария. Через 5 дней после введения нейротропина мозг быстро извлекали и замораживали с помощью сухого льда. Области мозга для исследования были: вентромедиальное, паравентрикулярное, аркуатное ядра гипоталамуса; ретикулярную формацию среднего мозга, дорзальное ядро шва, вентральную область покрышки, синее пятно, латеральное и базальное ядра миндалины, дорзальное ядро вагуса, ядро одиночного пучка, группу нейронов А1 у крыс линий Вистар и Август извлекали методом [2] из криостатных срезов толщиной 300 мк. Концентрацию норадреналина (НА), адреналина (А), дофамина (ДА), 3,4-диоксифенилаланина (ДОФА), 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК), серотонина (СТ), 5-оксиндолуксусной кислоты (5-ОИУК) определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией [3] в модификации. Разделение проводили на хроматографической системе BAS (США). Подвижная фаза состояла из 0,15 М монохлоруксусной кислоты рН -

2,4 (фирма "Sigma", США), содержащей 30 мг/л октилсульфата натрия (BAS) и 0,75 г/л Na₂ЭДТА (фирма "Serva", Германия), 8% ацетонитрила ("Merk", Германия). Скорость тока подвижной фазы через колонку (Biophase ODS, 5 мк; внутренний диаметр 4,1 мм, длина 250 мм) составляла 1 мл/мин. Окисление моноаминов происходило на поверхности рабочего электрода при потенциале 0,65 В. В качестве рабочего электрода был использован стеклогуглеродный, в качестве электрода сравнения — хлорсеребряный.

Результаты исследований

В результате проведенных исследований (табл. 1 и 2) установлено снижение содержания СТ в аркуатном ядре гипоталамуса у крыс линии Вистар на 84%. В паравентрикулярном ядре гипоталамуса у этих животных выявлено снижение содержания ДА (64%) и ДОФУК (49%), снижались содержание НА (59%). В синем пятне мозга крыс Вистар обнаружена значительная тенденция к снижению содержания НА (63%) и увеличению ДОФА (173%).

У крыс линии Август выявлено повышение содержания СТ в дорзальном ядре шва на 200% (тенденция к повышению 5-ОИУК). Кроме того показано повышение содержания СТ в синем пятне мозга (1096%), в области А1 (555%), в вентральной области покрышки (292%), в ядре солитарного тракта (227%) (также было повышено содержание 5-ОИУК в этой структуре — 214%), в дорзальном ядре вагуса (227%) (обнаружено также в этой структуре повышение содержания 5-ОИУК -332%). Содержание ДА и ДОФУК у крыс линии Август повышалось в дорзальном ядре вагуса соответственно на 199% и 301%, в базолатеральном отделе миндалины — ДА (149%), ДОФУК (180); в паравентрикулярном ядре гипоталамуса мозга повышалось содержание ДА на 389% и ДОФУК на 232%. Необходимо отметить значительную тенденцию к увеличению содержания НА в синем пятне, в ядрах гипоталамуса — аркуатном, паравентрикулярном, в базолатеральном отделе миндалины, в вентральной области покрышки, в ядре солитарного тракта, в дорзальном ядре вагуса мозга этих животных.

Проведенные исследования показали, что у крыс Вистар при действии нейротропина происходит активация синего пятна мозга, о чем свидетельствует превышение

Таблица 1

**Содержание биогенных аминов и их метаболитов в отделах мозга (пг/мг ткани)
крыс линии Вистар после системного введения нейротропина (100 нг)**

Группы	НА	А	ДОФА	ДОФУК	ДА	5-ИУК	СТ
Базолатеральный отдел миндалины							
Контроль	1240 ± 278	214 ± 108	128 ± 59	88 ± 18	102 ± 31	29 ± 4	39 ± 12
Нейротропин	679 ± 221	102 ± 56	107 ± 21	120 ± 30	91 ± 35	57 ± 19	29 ± 7
Аркуатное ядро гипоталамуса							
Контроль	6774 ± 1568	766 ± 298		421 ± 179	271 ± 110	265 ± 100	412 ± 142
Нейротропин	8578 ± 5542	693 ± 450	583 ± 303	296 ± 119	135 ± 53	181 ± 89	67 ± 30*
Паравентрикулярное ядро гипоталамуса							
Контроль	2632 ± 481	383 ± 220	164 ± 31	162 ± 15	224 ± 73	77 ± 15	229 ± 139
Нейротропин	1069 ± 284*	63 ± 25	171 ± 60	83 ± 30	82 ± 16	49 ± 13	36 ± 8
Синее пятно							
Контроль	3270 ± 939	848 ± 395	136 ± 17	79 ± 19	272 ± 129	175 ± 108	320 ± 127
Нейротропин	1197 ± 296	246 ± 79	372 ± 133	172 ± 76	76 ± 18	107 ± 35	142 ± 94
Ретикулярная формация среднего мозга							
Контроль	1894 ± 705	249 ± 117	168 ± 81	65 ± 14	169 ± 54	65 ± 25	59 ± 18
Нейротропин	810 ± 383	50 ± 16	80 ± 23	107 ± 60	76 ± 31	96 ± 12	106 ± 30
Вентральная область покрышки							
Контроль	4584 ± 2513	310 ± 82	199 ± 47	178 ± 35	141 ± 33	86 ± 37	151 ± 82
Нейротропин	1319 ± 391	107 ± 40*	298 ± 87	154 ± 52	165 ± 25	138 ± 66	125 ± 62
Дорзальное ядро шва							
Контроль	3616 ± 1108	369 ± 110	139 ± 14	209 ± 100	123 ± 43	106 ± 34	103 ± 34
Нейротропин	2647 ± 969	333 ± 188	121 ± 36	129 ± 49	134 ± 40	153 ± 45	123 ± 46
Дорзальное ядро вагуса							
Контроль	6507 ± 2420	245 ± 69	776 ± 316	159 ± 43	125 ± 39	197 ± 139	142 ± 30
Нейротропин	4469 ± 990	390 ± 87	702 ± 209	111 ± 27	332 ± 100	244 ± 89	253 ± 141
Ядро солитарного тракта							
Контроль	4460 ± 1513	378 ± 120		216 ± 91	168 ± 78	242 ± 104	132 ± 25
Нейротропин	4447 ± 1760	341 ± 111	332 ± 116	146 ± 32	203 ± 97	157 ± 64	97 ± 34
А1							
Контроль	3834 ± 1058	765 ± 307	350 ± 102	148 ± 78	115 ± 27	68 ± 28	60 ± 10
Нейротропин	1495 ± 809	81 ± 39*	161 ± 84	96 ± 56	50 ± 16	97 ± 23	32 ± 11
* — $p < 0,05$. В каждой экспериментальной группе было 7 животных							

**Содержание биогенных аминов и их метаболитов в отделах мозга (пг/мг ткани)
крыс линии Август после системного введения нейротропина (100 нг)**

Группы	НА	А	ДОФА	ДОФУК	ДА	5-ИУК	СТ
Базолатеральный отдел миндалины							
Контроль	841 ± 278	46 ± 25	61 ± 29	70 ± 16	55 ± 17	25 ± 8	46 ± 15
Нейротропин	2133 ± 993	198 ± 94	232 ± 78*	196 ± 42*	137 ± 25*	110 ± 46*	246 ± 106
Аркуатное ядро гипоталамуса							
Контроль	1901 ± 539	239 ± 125	401 ± 211	106 ± 46	222 ± 127	51 ± 22	104 ± 85
Нейротропин	7200 ± 3032	296 ± 86	752 ± 379	543 ± 216	211 ± 44	102 ± 24	442 ± 207
Паравентрикулярное ядро гипоталамуса							
Контроль	2631 ± 927	152 ± 131	87 ± 32	164 ± 50	87 ± 17	50 ± 22	201 ± 128
Нейротропин	8677 ± 3484*	395 ± 137	453 ± 136*	544 ± 234	425 ± 110*	192 ± 68*	
Синее пятно							
Контроль	2289 ± 1032	111 ± 46	139 ± 50	165 ± 43	186 ± 92	191 ± 82	51 ± 22
Нейротропин	4466 ± 1011	217 ± 42	555 ± 226	671 ± 320	270 ± 41	151 ± 21	605 ± 223*
Ретикулярная формация среднего мозга							
Контроль	1128 ± 540	98 ± 40	51 ± 6	57 ± 32	44 ± 16	41 ± 17	107 ± 37
Нейротропин	1397 ± 367	54 ± 18	86 ± 19	173 ± 85	79 ± 20	62 ± 9	179 ± 97
Вентральная область покрышки							
Контроль	1755 ± 571	107 ± 23	99 ± 17	257 ± 87	443 ± 127	46 ± 14	71 ± 26
Нейротропин	2716 ± 676	150 ± 56	151 ± 34	329 ± 84	563 ± 111	100 ± 28	278 ± 81*
Дорзальное ядро шва							
Контроль	1661 ± 919	54 ± 11	135 ± 76	56 ± 19	174 ± 83	92 ± 37	152 ± 57
Нейротропин	1574 ± 297	83 ± 16	92 ± 17	161 ± 56	152 ± 30	278 ± 122	456 ± 99*
Дорзальное ядро вагуса							
Контроль	2593 ± 783	151 ± 125	290 ± 92	66 ± 22	138 ± 53	43 ± 9	98 ± 23
Нейротропин	6867 ± 1890*	333 ± 123	2390 ± 1977	265 ± 63*	413 ± 100*	190 ± 45*	320 ± 105
Ядро солитарного тракта							
Контроль	3771 ± 1577	110 ± 45	343 ± 130	82 ± 341	205 ± 67	56 ± 23	98 ± 23
Нейротропин	6289 ± 2444	154 ± 25	1219 ± 891	248 ± 145	200 ± 33	176 ± 47*	320 ± 105*
А1							
Контроль	747 ± 122	82 ± 47	93 ± 30	49 ± 21	40 ± 10	22 ± 8	29 ± 16
Нейротропин	958 ± 159	55 ± 13	134 ± 73	91 ± 31	63 ± 9	75 ± 28	190 ± 30*
* — $p < 0,05$. В каждой экспериментальной группе было 7 животных							

расхода НА над скоростью его синтеза в этой структуре. В ядрах гипоталамуса, ответственных за активацию гипоталамическо-надпочечниковой и симпатической нервной системы — снижение содержания ДА и его продукта распада ДОФУК, а также СТ и продуктов его обмена — предполагает блокаду синтеза этих веществ, что, по всей вероятности, направлено на поддержание увеличения активности НА-ергической системы гипоталамуса (снижение содержания НА в этом ядре можно думать указывает на преобладание расхода НА над его синтезом). У крыс Август обнаружено практически во всех исследованных ядрах мозга повышение обмена СТ и ДА, а также значительная тенденция к повышению содержания НА. Как следует из данных литературы [4,5] СТ может способствовать активации системы блуждающего нерва путем стимуляции чувствительных нервных окончаний, следовательно в условиях наших экспериментов при повышенном расходе СТ у крыс линии Август имела место активация парасимпатического отдела нервной системы.

Таким образом, под действием нейротропина в условиях данного эксперимента у крыс линии Август активируется как симпатический, так и парасимпатический от-

делы нервной системы (вероятно, с преобладанием активности парасимпатического). У крыс Вистар, как следует из представленных данных, происходит активация в основном симпатического отдела нервной системы с преобладанием расхода НА над его синтезом.

Список литературы

1. Судаков К.В., Бадиков В.И. Нейротропин: различные аспекты действия, клиническое применение// Мед. радиол. — 1991. — №8. — С. 51-54.
2. Mayer Q.S., Shoup R.E. Simultaneous multiple electrode liquid chromatographic electrochemical assay for catecholamines, indoleamines metabolites in brain tissue// J. Chromatography. — 1983. — Vol. 255. — P. 533-544.
3. Palkovits M. Isolated removal of hypothalamic or other brain nuclei of the rat. Isolated removal of hypothalamic or other brain nuclei of the rat// Brain Res. — 1973. — Vol. 59. — P. 449-450.
4. Nosjean A., Franc B., Laguzzi R. Increased sympathetic nerve discharge without alteration in the sympathetic baroreflex response by serotonin receptor stimulation in the nucleus tractus solitarius of the rat// Neurosci. Lett. — 1995. — Vol. 186. — P. 41-44.
5. Wolf W.A., Kuhn D.M., Lovenberg W. Serotonin and central regulation of arterial blood pressure// Serotonin and the Cardiovascular System/ Ed. P.M. Vanhoutte. — NY.: Raven Press, 1985. — P. 63-74.

Biogenic amines in brain: effect of neurotrophin

A.V.GORBUNOVA, R.M.SALIEVA

P.K.Anokhin Institute of Normal Physiology, RAMS, Moscow, Russia

Here we studied the effects of neurotrophin, injected i.p., on brain biogenic amines content and their metabolites (by high performance liquid chromatography with electrochemical detection) in rats of August and Wistar strains. Our results suggests that in August rats the activity of sympathetic and parasympathetic nervous system was activated following neurotrophin injection. In contrast, Wistar rats showed predominantly activated sympathetic system (with NA degradation prevailing over its synthesis).

Key words: neurotrophin, biogenic amines, brain, August and Wistar rats

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 РНО.

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
- Global College of Neuroprotection and NeuroRegeneration (GCNN) Uppsala, 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". Vilnius, 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. Melbourne, 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 завершённых 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 большого 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 английский язык 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 подрисунковых 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

1. Цитируемая литература приводится в алфавитном порядке (вначале на русском языке) и включает в себя только опубликованные работы. В тексте рукописи номер ссылки заключается в квадратные скобки и соответствует нумерации в списке литературы.
2. Ссылки оформляются в соответствии с требованиями ГОСТ, действующими на территории Российской Федерации.
3. В присланной статье допускается ссылка на автореферат диссертационных работ, но не на саму диссертацию, т.к. она является рукописью.
4. В оригинальных статьях объем библиографического списка не должен превышать 25 источников, а в обзорах литературы — 60 источников.
5. За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы.
6. Пример оформления ссылки на публикацию в журнале:
Dawson D.A. Gender differences in the risk of alcohol dependence: Unites States // Addiction. — 1996. — Vol. 91, №11. — P. 1831—1842.
Пример оформления ссылки на книгу:
Валентик Ю.В., Савченко Л.М. Профилактика ВИЧ/СПИД среди лиц, потребляющих наркотики: Пособие для врачей. — М.: Каллиграф, 2003. — 157 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.