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
Сидоров П.И.
д.м.н. проф. академик РАМН, ректор Северного государственного медицинского университета, Архангельск

Ответственный секретарь
Зиневич Н.А.
Вашингтон, США

Редакторы секций

Биологическая аддиктология
Соловьев А.Г.
д.м.н. проф., зав. каф. наркологии и токсикологии, проректор Северного государственного медицинского университета, Архангельск

Молекулярная нейробиология
Пастухов Ю.Ф.
д.б.н. проф., зав. лаб. института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Нейроиммунофизиология
Клименко В.М.
д.м.н. проф., зав. физиологическим отделом им. И.П. Павлова, Институт экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург

Нейрофармакология
Шабанов П.Д.
д.м.н. проф., зав. каф. Фармакологии Военно-Медицинской академии, Санкт-Петербург

Нейрофизиология
Фингелькурц Ан.А., Фингелькурц Ал.А.
к.б.н., рук. Центра научных технологий по изучению мозга и психики, Эспу, Финляндия

Нейроэтология, нейрохимия и нейрогенетика поведения
Калуев А.В.
к.б.н., PhD, Национальный институт здоровья, Национальный институт психического здоровья, Бетесда, США

Проблемы сомнологии
Ковальзон В.М.
д.б.н. проф., в.н.с., Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН, Москва

Клиническая и биологическая психиатрия
Сыропятов О.Г.
д.м.н. проф., президент Российского общества биопсихиатрии, директор Исследовательского центра консультативной психиатрии и психотерапии, Киев, Украина

Сенсорные системы
Макарчук Н.Е.
д.б.н. проф., директор НИИ физиологии им. П. Богача, зав. каф. физиологии человека и животных Киевского Национального Университета, Киев, Украина

Теоретическая нейробиология и нейрокибернетика
Вербицкий Е.В.
к.б.н., зав. лаб., НИИ нейрокибернетики им. А.Б. Когана РГУ, Ростов-на-Дону

Эволюционная нейробиология
Соллертинская Т.Н.
д.б.н. проф., в.н.с., Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Эпилептология
Чепурнов С.А.
д.б.н. проф., биологический фаультет, 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

3(5)—2006

Содержание номера

Нейрофизиология

Альбертин С.В., Головачева И.П.
Влияние продолжительности дооперационного обучения на реализацию инструментальной пищедобывательной реакции у кошек с повреждением кортико- и руброспинальных эфферентных путей 3

Романова Г.А., Шакова Ф.М.
Дизрегуляция когнитивных функций при локальной ишемии префронтальной коры головного мозга крыс 10

Клиническая и биологическая психиатрия

Сукиасян С.Г., Манасян Н.Г., Бабаханян А.А., Маргарян С.П., Арутюнян Г.С., Калашян А.С.
Эффективность коаксила (тианептина) при терапии депрессивных нарушений 17

Нуца Н.А., Калуев А.В.
Современная биологическая психиатрия: проблемы и перспективы 23

Молекулярная нейробиология

Калуев А.В.
Как организован хлорный ионофор ГАМК-А рецептора? 31

Нейропсихофармакология

Шабанов П.Д., Ганапольский В.П., Зарубина И.В., Жумашева А.Б., Елистратов А.А.
Метаболический активатор трекрезан: изучение адаптогенных и иммуномодулирующих свойств 43

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. Verbitskyy
PhD, Neurocybernetics Research Institute (Russia)

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

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

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

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

The Russian Journal of Neuroscience

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

3(5)—2006

Content

Neurophysiology

Albertin S.V., Golovacheva I.P.
Enhanced preoperative learning does improve the performance of instrumental food taking reflexes in cats with lesions of cortico- and rubro-spinal efferent pathways 3

Романова Г.А., Шакова Ф.М.
Дизрегуляция когнитивных функций при локальной ишемии префронтальной коры головного мозга крыс. . 10

Clinical and Biological Psychiatry

Sukiasyan S.H., Manasyan N.G., Babakhanyan A.A., Margaryan S.P., Haruthyunyan G.S., Kalashyan A.S.
Efficacy of tianeptine in the treatment of depressive disorders. 17

Nutza N.A., Kalueff A.V.
Modern biological psychiatry: problems and perspectives 23

Molecular Neurobiology

Kalueff A.V.
How is organized the GABA-A chloride ionophore? 31

Neuropsychopharmacology

Shabanov P.D., Ganapolsky V.P., Zarubina I.V., Zhumasheva A.B., Elistratov A.A.
Metabolic activator trekresan: adaptogenic and immune-modulating properties 43

Влияние продолжительности дооперационного обучения на реализацию инструментальной пищедобывательной реакции у кошек с повреждением кортико- и руброспинальных эфферентных путей*

АЛЬБЕРТИН С.В., ГОЛОВАЧЕВА И.П.

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

В опытах на ламинэктомированных кошках показано, что увеличение продолжительности дооперационного обучения с 1 до 8 недель значительно снижало тяжесть нарушений инструментального пищедобывательного рефлекса и резко уменьшало время, необходимое для компенсации расстройств выработанной манипуляторной реакции после повреждения кортико- и руброспинального эфферентных путей. Предполагается, что увеличение срока дооперационного обучения создает у подопытных животных условия для более активного включения текто- и ретикулоспинального эфферентных путей, контролируемых, в основном, базальными ганглиями и связанными с ним выходными моторными структурами, в процесс формирования и упрочения вырабатываемой двигательной координации, что может оказывать определяющее влияние на успешный перенос упроченного манипуляторного навыка и быструю компенсацию основных двигательных нарушений после повреждения кортико и руброспинального эфферентных путей.

Ключевые слова: *обучение, инструментальные рефлексы, ламинэктомия, кортико- и руброспинальные эфферентные пути, кошки*

Введение

В опытах на крысах [7, 27, 32] и кошках [16, 26] ранее было показано, что повреждение сенсомоторной коры или выходных кортикоспинальных проекций вызывает значительные, но сравнительно быстропроходящие нарушения выработанной инструментальной пищедобывательной реакции, оцениваемой по способности животных к доставанию передней лапой кусочков пищи из узкой трубки (тубуса). По мнению ряда исследователей [8, 9, 10, 13, 26], успешная компенсация двигательных нарушений после повреждения кортикоспинальных проекций возможна за счет активации параллельного им руброспинального пути, оканчивающегося на тех же интернейронах спинного мозга. Опыты Альстермарка и соавт. [15], проведенные на кошках, показали, что при комбинированном повреждении кортико и руброспинальных эфферентных проекций подопытные животные теряли способность к осуществлению нормального инструментального движения на весь срок послеоперационного наблюдения животных (7—10 мес.). Такие тяжелые нарушения после повреждения кортико- и руброспинального путей могли быть обусловлены либо органической неспособностью оперированных животных к восстановлению выработанного манипуляторного навыка оставшимися интактными текто- и ретикуло (нигро)- спинальными эфферентными путями, либо отсутствием в эксперименте благоприятных условий для более активного включения этих выходных путей, контролируемых, в основном, базальными ганглиями, в процесс дооперационного обучения, который, на наш взгляд, может оказывать определяющее влияние на последующую постоперативную компенсацию двигательных нарушений. В частности, таким неблагоприятным условием может быть короткий период дооперационного обучения животных, который в исследованиях группы Альстермарка и соавт. [15] не превышал 5 дней опытов.

С целью разрешения этого вопроса, в настоящей работе исследовалась динамика восстановления инструментальной пищедобывательной реакции у кошек с повреждением кортико- и руброспинальных эфферентных путей при разной продолжительности дооперационного обучения животных.

Материалы и методы

Опыты проводили на 8 кошках (самцы) весом 3,0—4,5 кг, у которых отсутствовало выраженное предпочтение в использовании какой-либо из передних лап при осуществлении манипуляторных движений. Успешность выработки инструментальной пищедобывательный реакции (рис. 1 А, В) оценивалась по способности животного к доставанию передней рабочей (левой) лапой кусочков пищи из узкого (диаметром 30 мм) тубуса, выполненного из прозрачного оргстекла и размещенного горизонтально на передней стенке экспериментальной камеры (тест с горизонтальным тубусом — ТГТ), или вертикально на полу камеры (тест с вертикальным тубусом — ТВТ). Исходная позиция животного для осуществления данной инструментальной реакции — стоя с фиксированной опорой на задние и передние конечности, при этом передние дапы находились на высоких стойках-платформах ограниченной площади (диаметр 40 мм), а задние — на платформах-площадках, расположенных на передвижной полке, которая закреплялась экспериментатором в требуемом положении в зависимости от размера животного и используемого теста. Платформы оснащались миниатюрными тензодатчиками, предназначенными для измерения изменений опорной нагрузки под конечностями животного при перестройке позы, связанной с инициацией фазического инструментального движения (разгрузка и подъем передней рабочей лапы). Необходимость

* Работа выполнена при поддержке Российского Фонда фундаментальных исследований (грант 04-49730) и Шведской Королевской Академии наук. Авторы выражают глубокую признательность проф. А. Лундбергу (A. Lundberg, Sweden).

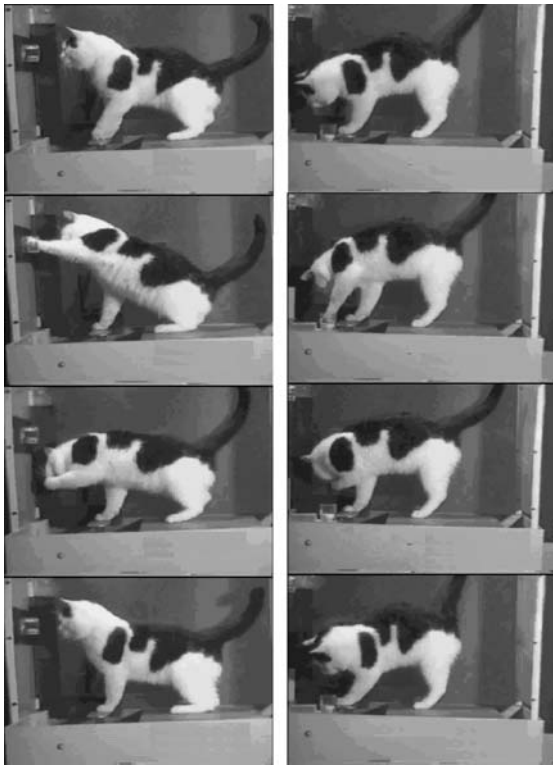


Рис. 1. Реализация инструментальной пищедобывательной реакции у подопытных кошек. А, В — тесты с горизонтальным (ГТ — тест) и вертикальным (ВТ — тест) расположением тубуса: 1 — инициация ин-струментальной реакции; 2 — захват и извлечение пищи из тубуса; 3 — поедание пищи; 4 — принятие исходной позы для осуществления следующей пищедобывательной реакции



Рис. 2. Характерные нарушения инструментальной пищедобывательной реакции у ламинэктомированных животных. А –инструментальные ответы до операции; Б — инструментальные реакции после операции ламинэктомии. Цифрами обозначены порядковые номера видеокадров регистрируемого пищедобывательного рефлекса. На рисунке Б: 5, 16, 25 — неточные попадания рабочей лапой в тубус; там же, 37, 40, 43 – неадекватный захват и выгребание пищи из тубуса (52, 56, 58); стрелкой отмечено падение пищи

поддержания животным указанной позы определяла специфичный рисунок координированного двигательного ответа и более высокую стабильность вырабатываемой инструментальной пищедобывательной реакции, по сравнению с ранее проводимыми исследованиями, которые обычно не требовали у животных выработки и поддержания строго определенной позы при реализации манипуляторных пищедобывательных реакций [5, 15].

Пусковым условным сигналом для осуществления двигательного ответа служило появление пищевого подкрепления в тубусе. Для предотвращения использования нерабочей (правой) лапы при выполнении двигательного ответа на эту лапу одевали эластичный носок, ограничивавший движения пальцев кисти животного. Нижний отсек экспериментальной камеры животного был перекрыт металлической решеткой, что исключало подбор животным упавшей пищи при неудачных попытках ее извлечения из тубуса. Поведение животных в ходе опыта регистрировалось на видеоленту с помощью видеомагнитофона (S-VHS формат), записи опытов также сохранялись в виде AVI-файлов на жестком диске компьютера для последующего покадрового анализа выполняемого инструментального ответа. Дооперационное обучение в основной группе животных (5 кошек) проводили в течение 8 недель. В контрольной группе животных (3 кошки) дооперационное обучение осуществляли в течение одной недели. В каждом опыте давали последовательно 60 проб (30 проб — ТГТ, 30 проб — ТВТ).

Унилатеральное повреждение кортико- и руброспинальных эфферентных путей проводили под комбинированным наркозом (кетамин — 80 мг/кг, ксилазин — 7 мг/кг), по методу Альстермарка и соавт. [15], с помощью микроножа, которым разрушали латеральную систему моторных эфферентных путей на уровне шейного (С5/С6) отдела спинного мозга (рис. 4). Фиксацию позвоночника осуществляли с помощью разработанного нами стереотаксического устройства [3]. После операции рану зашивали и животное отправляли в послеоперационный блок. В опыт животных брали через неделю после операции. Послеоперационное тестирование всех подопытных животных проводили ежедневно в течение 8 недель. При статистической обработке результатов анализировали число правильных ответов, время осуществления пищедобывательной реакции, а также фиксировали характер и выраженность двигательных нарушений после повреждения кортико- и руброспинального эфферентных путей.

Данные обрабатывались при помощи статистических параметрических или непараметрических (t-, U-) критериев.

Результаты исследования

Результаты опытов показали, что у интактных подопытных животных условнорефлекторная поза и инструментальная пищедобывательная реакция на предъявление натурального пищевого раздражителя формировались на 7—10-й день дооперационного обучения. Координационный рисунок инструментального ответа состоял из серии последовательно сменяемых фазических движений передней рабочей лапой, осуществляемых животным, преимущественно, под зрительным контролем: подъем рабочей лапы, ввод ее в тубус и накрывание пищи кистью, захват пищи с помощью флексии пальцев, извлечение пищи из тубуса и поднесение ее ко рту посредством синергичной супинации и флексии передней рабочей конечности, пое-

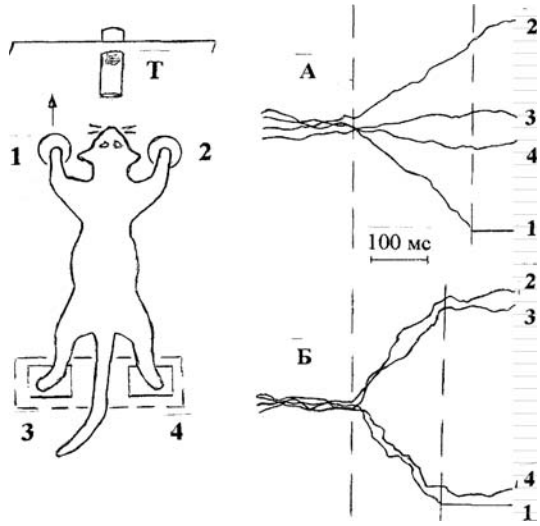


Рис. 3. Влияние продолжительности дооперационного обучения на перестройку позы подопытного животного: А — «недиагональный» паттерн перестройки (8 недель обучения); Б — «диагональный» паттерн перестройки позы (1 неделя обучения); 1, 2, 3, 4 — значения тензограмм опорных нагрузок соответствующих конечностей животного; вертикальными пунктирными линиями отмечены начало и завершение позной перестройки; Т — тубус с пищей, стрелкой показана рабочая лапа животного

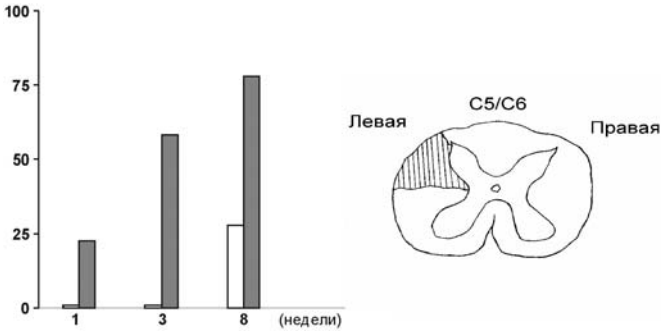


Рис. 4. Динамика восстановления инструментальных пищедобывательных реакций у подопытных животных после операции: Заштрихованные столбики — основная группа животных (8 недель дооперационного обучения), светлые столбики — контрольная группа животных (1 неделя обучения); по оси абсцисс время после операции (недели); по оси ординат — количество успешно завершенных пищедобывательных реакций (% от общего числа проб в опыте; $p<0,001$); вверху — область повреждения латеральной системы эфферентных путей на уровне шейного (C5/C6) отдела спинного мозга

дание пищи и принятие исходной позы (постановка лап на платформы), которая являлась необходимым условием для предъявления животному пищевого раздражителя, инициирующего выполнение следующей инструментальной пищедобывательной реакции (рис. 1; 2А).

Выполнение пищедобывательной реакции в ТВТ несколько отличалось от ответа, осуществляемого животными в ТГТ, так как после захвата пищи пальцами задача требовала дополнительной флексии кисти в плантарном направлении для более надежного удержания пищи при ее извлечения из вертикально расположенного тубуса. Количество нормально завершенных пищедобывательных реакций, совершенных рабочей лапой без потери (падения) добываемой пищи, на 7—10-й день обучения составляло у подопытных животных 70—85%, время осуществления инструментальной пищедобывательной реакции варьировало от 960 до 1680 мс. При выполнении как ТГТ, так и ТВТ, инициация инструментального фазического ответа на предъявление пищевого раздражителя сопровождалась характерной перестройкой позы — переносом тяжести тела, которая в исходной позиции равномерно распределялась на все конечности, на нерабочую переднюю лапу и противоположную ей заднюю конечность (рис. 3Б). У подопытных животных после 1 недели дооперационного обучения попытки использования нерабочей (правой) конечности для совершения вырабатываемой реакции наблюдались в 3—5% ответов от общего числа проб в опыте. На этом этапе обучения формировалась контрольная группа животных (3 кошки) и их тренировка прекращалась. У второй, основной группы животных (5 кошек), ежедневная тренировка была продолжена на срок до 8 недель. При дальнейшем обучении координационный рисунок двигательного ответа становился более четким, при этом число завершенных пищедобывательных реакций у животных возрастало до уровня 90—100%, движение становилось более стабильным, а время выполнения упроченной пищедобывательной реакции после 5—7 недель обучения сокращалось до 880—120 мс (ТВТ) и 920—80 мс (ТГТ). Перестройка позы при инициации ответа у животных этой группы претерпевала значительные изменения и характеризовалась перераспределением опорной нагрузки, преимущественно, между передними лапами (разгрузка передней рабочей конечности с переносом тяжести тела на нерабочую переднюю лапу), то есть выполнялась без существенного изменения опорных нагрузок на задние конечности (рис. 3А). Переход к указанному паттерну позной перестройки у подопытных животных наблюдался при использовании как ТГТ, так и ТВТ. Отдельные попытки использования нерабочей (правой) конечности для совершения вырабатываемой реакции у подопытных животных исчезали после 2—3 недель дооперационного обучения.

Тестирование выработанного в результате дооперационного обучения инструментального ответа у оперированных животных проводилось через 7—10 дней после операции, после нормализации локомоции и восстановления способности подопытных кошек к выполнению координированных движений передними лапами. Показано, что у животных основной группы с хорошо упроченным двигательным навыком (8 недель дооперационного обучения) повреждение кортико- и рубро-спинальных эфферентных путей не нарушало смысловую программу выученного инструментального ответа, однако сопровождалось двигательными нарушениями, отмечаемыми после операции почти на всех фазах реализации упроченной пищедобывательной реакции (табл. 1).

Наиболее нарушался процесс захвата (grasping) пищи пальцами кисти в тубусе, адекватные реакции супинации и флексии рабочей конечности заменялись ригидными движениями выгребания (raking) пищи из тубуса. В результате этого возрастало количество проб с незавершенными ответами, вызванных падением и, как следствие, потерей извлекаемой из тубуса пищи (рис. 2Б). Характерным для оперированных животных являлось стереотипное повторение основных фрагментов двигательной реакции, связанных с захватом и извлечением пищи из тубуса, что приводило к значительному (2—10-кратному) увели-

Таблица 1

Характерные нарушения реализации инструментальной пищедобывательной реакции у животных с повреждением кортико- и руброспинальных эфферентных путей после продолжительного (8 недель) периода дооперационного обучения

Характер нарушения двигательной реакции	Тест с вертикальным тубусом	Время наблюдения после операции (недели)	Тест с горизонтальным тубусом	Время наблюдения после операции (недели)
Нарушение позной перестройки при осуществлении инструментального ответа	+ / - (++ / +)	1 / 2 (1 -2 / 3 - 8)	+ / - (++ / +)	1 / 2 (1 / 2 - 8)
Непопадание рабочей лапой в тубус	++ / + / - (++ / +)	1 / 2 / 3 (1 -3 / 4 - 8)	++ / + / - (++ / +)	1 / 2 / 3 (1 - 2 / 3 - 8)
Попытки использования нерабочей лапы	+ / - (++ / +)	1 / 2 (1 - 4 / 5 - 8)	+ / - (++ / +)	1 / 2 (1 / 2 - 8)
Отсутствие (нарушение) флексии пальцев кисти при захвате пищи в тубусе	+ + / + (++ / +)	1 / 2 - 8 (1 - 6 / 7 - 8)	++ / + (++ / +)	1 / 2 - 8 (1 - 5 / 6 - 8)
Выгребание лапой пищи из тубуса	++ / + (++ / +)	1 / 2 - 8 (1 - 8 / 7 - 8)	++ / + (++ / +)	1 / 2 - 8 (1 -5 / 6 - 8)
Захват пищи ртом (языком, зубами) у края тубуса	++ / + (++ / +)	1 / 2 - 8 (1 - 6 / 7 - 8)	++ / + (++ / +)	1 / 2 - 8 (1 -5 / 6 - 8)
Незавершенные пищедобывательные реакции (в результате потери пищи)	++ / + (++ / +)	1 / 2 - 8 (1 - 5 / 6 - 8)	++ / + (++ / +)	1 / 2 - 8 (1 - 5 / 6 - 8)

Примечание. В скобках — результаты тестирования у животных с коротким (1 неделя) периодом дооперационного обучения: ++ в большинстве проб, + в отдельных; - отсутствуют

чению времени выполнения инструментальной пищедобывательной реакции. Указанные нарушения отмечались в большинстве тестируемых инструментальных ответов в первую неделю послеоперационного тестирования, в конце 3-й недели тестирования они наблюдались в 30—50% ответов и через 6—8 недель составляли лишь 20—30% от числа проб в опыте. Важно отметить, что полноценные (свободные от вышеописанных нарушений) пищедобывательные реакции у оперированных животных основной группы наблюдались в отдельных (3—7 ответов) пробах уже в первые дни послеоперационного тестирования. При этом, необходимым условием правильной реализации пищедобывательной реакции в этих пробах являлся успешный захват пальцами кисти пищи в тубусе. Как правило, в данных пробах не наблюдалось ригидных движений выгребания пищи из тубуса, неадекватных попыток подхватывания пищи ртом, или падения пищи. Время осуществления пищедобывательной реакции в этих пробах также не отличалось от нормы.

Следует указать, что в первую неделю послеоперационного тестирования у подопытных животных с 8-недельным сроком обучения могли наблюдаться нарушения и ранних фаз выработанной инструментальной пищедобывательной реакции, заключавшихся в незначительном расстройстве (увеличении длительности) позной перестройки при инициации фазического инструментального ответа, непопадание с первой попытки рабочей лапой в тубус с пищей, а также появление отдельных попыток использования нерабочей (здоровой) лапы при инициации инструментальной пищедобывательной реакции. К концу первой недели послеоперационного обучения эти нарушения у подопытных животных, как правило, пропадали. У подопытных кошек после первой недели послеоперационного обучения практически не наблюдалось попыток использования нерабочей конечности даже после снятия иммобилизирующего носка с лапы животного.

По сравнению с нарушениями, выявленными у оперированных кошек с длительным (8 недель) сроком дооперационного обучения, в контрольной группе животных со слабоупроченной инструментальной двигательной реакцией (1 неделя обучения) после операции ламинэктомии тяжесть вышеописанных нарушений инструментальной пищедобывательной реакции и время, необходимое для их компенсации резко возрастали (табл. 1). Указанные нарушения были более выражены при использовании ТВТ. В отличие от животных с 8-недельным периодом дооперационного обучения, у контрольных кошек полной компенсации двигательных нарушений при осуществлении животными ранних фаз выработанного (но не упроченного) инструментального пищедобывательного ответа достичь не удалось (табл. 1). Пробы с расстройствами позной перестройки, неточные попадания рабочей лапой в тубус с пищей, а также попытки использования нерабочей (здоровой) лапы при инициации инструментальной пищедобывательной реакции отмечались у этих животных на всем протяжении (8 недель) послеоперационного тестирования. Необходимо подчеркнуть, что у контрольных животных первые завершенные (не связанные с потерей пищи) пищедобывательные реакции появлялись лишь на 4—5-ю неделю послеоперационного тестирования и после 8 недель послеоперационного обучения достигали уровня 20—30% от числа проб в опыте (рис. 4). При этом, нормальные пищедобывательные реакции у контрольных кошек, как правило, заменялись ригидными движениями выгребания пищи из тубуса и последующим захватом пищи ртом (языком, зубами) у края тубуса. В отличие от кошек с 8-недельным дооперационным обучением, у контрольных животных полноценные флексор-

ные реакции захвата пищи пальцами отсутствовали на протяжении всего периода послеоперационного тестирования.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что увеличение продолжительности дооперационного обучения с одной недели до восьми недель приводило у подопытных животных к упрочению вырабатываемой двигательной координации путем трансформации ответа в высоко специализированный и, в значительной степени, автоматизированный двигательный навык, что в последующем существенно снижало тяжесть нарушений инструментального пищедобывательного рефлекса и резко уменьшало время, необходимое для компенсации расстройств выработанной манипуляторной реакции у кошек с повреждением кортико- и руброспинального эфферентных путей. Важно подчеркнуть, что при продолжительном обучении в наших опытах принципиально изменялся характер позной перестройки, связанной с формированием новой, энергетически более выгодной координации, известный как «не диагональный паттерн» перестройки [17], успешное формирование которого у кошек требует активного включения аксиальной мускулатуры, регулируемой, в основном, стриатумом и ретикулоспинальной эфферентной системой мозга [8, 9, 10, 23].

Есть основания полагать, что увеличение срока дооперационного обучения создает благоприятные условия для более активного включения стриатума и выходных текто- и ретикулоспинальных эфферентных путей (остающихся интактными после операции) в процесс формирования и упрочения вырабатываемой двигательной координации, что может оказывать определяющее влияние на последующий успешный перенос упроченного манипуляторного навыка и быструю компенсацию основных двигательных нарушений после повреждения кортико- и руброспинального эфферентных путей. Известно, что в условнорефлекторный процесс выработки и упрочения инструментальных двигательных реакций, связанных с формированием новых и вытормаживанием ранее приобретенных координаций, происходит вовлечение многих моторных структур и их выходных путей, однако реализация хорошо упроченных двигательных координаций, по-видимому, осуществляется с участием более ограниченного числа корковых полей и подкорковых образований, важное место среди которых могут занимать ядра стриатума и связанные с ним структуры мозга [11, 21, 22, 25, 31]. Так, в опытах на обезьянах, проведенных с использованием позитронно-эмиссионной томографии мозга, было показано, что при формировании координированного движения передней конечности закономерные изменения нейрональной активности, наряду с сенсомоторной корой, отмечались в префронтальной, премоторной, теменной, дополнительной моторной областях коры, стриатуме и мозжечке. После упрочения двигательного ответа изменения активности нейронов при реализация выработанного двигательного навыка сохранялись, преимущественно, в ядрах стриатума и в дополнительной моторной коре, но ослабевали, или отсутствовали в других двигательных областях коры и мозжечке [21].

Другие исследователи обращают внимание на активность значительного пула нейронов стриатума, которая имеет место до начала выполнения автоматизированного двигательного ответа, когда управление быстрыми движениями требует включения механизма опережающего контроля их траектории [8, 14, 18, 20]. Эти данные свидетельствуют о том, что стриатум, имея тесные связи с двигательными областями коры, таламуса и мозжечка, играет важную роль не только при выработке новых двигательных координаций, но и при осуществлении упроченных сложнокоординированных движений.

С результатами указанных электрофизиологических исследований хорошо согласуются раннее проведенные нами опыты на кошках с повреждением стриатума [12, 30] и стимуляцией ДА-реактивной системы этой структуры [1, 2], которые показали важную роль стриатума и контролируемых им выходных моторных путей в реализации различных фаз инструментальных пищевых и оборонительных рефлексов, включая осуществление позной перестройки и инициацию двигательной реакции, выполнение сложнокоординированных движений с обратной афферентацией, а также процесс латерализации вырабатываемого двигательного навыка на рабочую лапу животного.

При этом выраженность нарушений инструментальных пищевых рефлексов у стриатэктомированных животных находилась в прямой зависимости от сложности вырабатываемого двигательного навыка. В опытах, проведенных на кошках и собаках, показано, что выработка и упрочение сложных точностных инструментальных рефлексов, основанных на условнорефлекторном формировании новых, или переделке выработанных двигательных координаций, является у стриатэктомированных животных трудной задачей, несмотря на большое число применяемых для обучения проб [12, 30]. Следует отметить, что предположение о важной роли стриатума и его выходных путей в регуляции инструментальных рефлексов и их возможном включении в процесс восстановления двигательного навыка у животных с травмами мозга в последние годы высказывалось также и другими исследователями на основании проведенных ими экспериментов с повреждением моторной коры [6, 27], а также моторной коры и таламуса [24].

Тем не менее на вопрос, может ли стриатум, взаимодействуя с другими моторными структурами мозга, обеспечить полную компенсацию всех двигательных нарушений, выявленных у кошек после повреждения кортико- и руброспинального эфферентных путей, наше исследование отвечает отрицательно. Несмотря на успешное восстановление основных фаз инструментальной пищедобывательной реакции у животных, получивших в наших опытах продолжительное дооперационное обучение, определенный дефицит в осуществлении оперированными кошками нормальной флексии пальцев рабочей лапы при захвате пищи в тубусе наблюдался на протяжении всего периода послеоперационного тестирования (обучения) животных. Очевидно, что это сложнокоординированное движение, осуществляемое животным в условиях ограниченного зрительного контроля (лапа, находящаяся в тубусе, закрывает вид извлекаемой пищи), требует более активного подключения кожного и кинестезического анализаторов для контроля за процессом успешного захвата и удержания пищи пальцами рабочей конечности. По данным ряда авторов [4, 8, 14, 18, 19] выполнение таких сложных манипуляторных движений предполагает координированную деятельность моторной коры, стриатума и мозжечка, критически зависит от целостности сенсомоторной коры и мозжечка, имеющих выход на корти-

ко- и руброспинальные эфферентные пути и, по-видимому, не может быть полностью компенсировано другими, оставшимися интактными, моторными центрами мозга. Характерно, что усиленное дооперационное обучение в наших опытах быстро и полностью компенсировало нарушения ранних фаз инструментальной пищедобывательной реакции (перестройка позы при инициации ответа, прицельное попадание лапой в тубус и накрывание пищи лапой), осуществление которых, как известно, требует активации медиальной системы спинальных эфферентных путей, ответственных, главным образом, за регуляцию аксиальной и проксимальной мускулатуры [8, 9, 10, 23], а также вовлечение текто-спинальных эфферентных путей, участвующих в организации зрительно контролируемых движений передней конечностью [28, 29, 33].

Сравнение результатов опытов, полученными нами в контрольной группе животных с данными, представленными Альстермарком и соавт. [15], показало более быстрое восстановление манипуляторного навыка у оперированных нами животных, несмотря на равные сроки дооперационного обучения (1 неделя) и сходные методические условия проведения экспериментов. Эти различия могут быть объяснены более усиленной процедурой обучения животных в опыте, так как число проб, используемых в каждом опыте в наших экспериментах составляло 60, против 20—30 проб, применяемых в исследованиях группы Альстермарка [15]. Это обстоятельство указывает на то, что интенсивность обучения, наряду с увеличением его продолжительности, может быть важным фактором в процессе компенсации двигательных нарушений у ламинэктомированных животных.

При изучении двигательного поведения определенный интерес имеет вопрос о роли так называемой «спонтанной тренировки» оперированных животных между опытами, во время пребывания в виварии, и ее возможном вкладе в послеоперационное обучение животных и в процесс компенсации двигательных расстройств. Наши наблюдения показывают, что связь между ними является незначительной. При выполнении подопытными животными движений, связанных с поеданием пищи, осуществлением ориентировочно — исследовательских и игровых реакций, животные могли спонтанно совершать лишь некоторые, отдельные фрагменты движений, входящие в состав вырабатываемого ответа и основанные на врожденных двигательных координациях, в отличие от условнорефлекторно выработанной, специализированной последовательности врожденных и новых, приобретенных координаций, которые включены в состав автоматизированного инструментального пищедобывательного навыка, формируемого у животных в опыте.

Важно подчеркнуть, что в отличие от так называемого «спонтанного обучения» животных, формируемые в наших опытах инструментальные фазические движения рабочей лапой были тесно связаны с поддержанием и последующей условнорефлекторной перестройкой позы, которая, в свою очередь, определяла координационный рисунок вырабатываемой инструментальной пищедобывательной реакции и обеспечивала более высокую стабильность формируемого двигательного навыка, по сравнению с другими формами пищедобывательного поведения [5, 15], которые не требовали у подопытных животных условнорефлекторной выработки и поддержания определенной позы при реализации манипуляторных пищедобывательных реакций. В этом мы видим специфику исследованной нами модели инструментального пищевого рефлекса и понимание той важной роли, которую медиальная эфферентная система спинальных путей, преимущественно контролирующая координацию аксиальной и проксимальной мускулатуры, может играть в компенсации двигательных расстройств, выявленных у подопытных животных после повреждения кортико- и руброспинального эфферентных путей.

Заключение

При выработке у кошек инструментального пищедобывательного рефлекса увеличение продолжительности дооперационного обучения с одной до восьми недель значительно снижало тяжесть нарушений инструментального пищедобывательного рефлекса, наблюдаемых у животных после операции ламинэктомии, и резко уменьшало время, необходимое для компенсации расстройств выработанной манипуляторной реакции. Увеличение продолжительности дооперационного обучения до 8 недель приводило у подопытных кошек к трансформации паттерна позной перестройки, которая не зависела от амплитуды и траектории предстоящего инструментального фазического движения, так как имела место при выполнении как горизонтального, так и вертикального двигательных тестов.

Анализ результатов исследования свидетельствует о том, что важным фактором успешной компенсации нарушений инструментального навыка у кошек после повреждения кортико- и руброспинального эфферентных путей является создание необходимых условий для активного включения текто- и ретикулоспинальных системы в процесс формировании рефлекса, которые могут быть обеспечены путем более продолжительного и интенсивного дооперационного обучения подопытных животных.

Список литературы

1. Альбертин С.В. Влияние стимуляции ДА-реактивной системы стриатума на инструментальные пищевые рефлексы у кошек // Сб. статей симп. «Стриатная система в норме и патологии». — Л., Наука, 1984. — С. 14—20.

2. Альбертин С.В. Участие дофаминореактивной системы хвостатого ядра в регуляции инструментальных условных рефлексов разной степени сложности // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 1985. — Т. 71, №1. — С. 87—94.

3. Альбертин С.В., Головачева И.П. Устройство для стереотаксической фиксации позвоночника животных // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2002. — Т. 88, №4. — С. 530—533.

4. Батуев А.С., Таиров О.П. Мозг и организация движений. — Л.: Наука, 1976. — 137 с.

5. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж.П.. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. — М.: Высшая школа, 1991. — 397 с.

6. Будилин С.Ю., Мац В.Н. Восстановление моторного навыка после разрушения хвостатого ядра у крыс с различным предпочтением передней конечности // Журн. высш. нервн. деят. — 2001. — Т. 51, №1. — С. 123—127.

7. Васильева Ю.В., Варлинская Е.И., Петров Е.С. Особенности восстановления манипуляторного навыка у белых крыс в зависимости от стороны повреждения неокортекса и исходного моторного предпочтения // Журн. высш. нервн. деят. — 1995. — Т. 45, №6. — С. 362—369.

8. Иоффе М.Е. Механизмы двигательного обучения. — М.: Наука, 1991. — 201 с.

9. Козловская И.Б. Афферентный контроль произвольных движений. — М.: Наука, 1976. — 294 с.

10. Костюк П.Г. Структура и функция нисходящих систем спинного мозга — Л., Наука, 1973. — 279 с.

11. Мороз В.М., Братусь Н.В., Власенко О.В., Дацишин П.Т, Йолтуховский М.В, Удод О.Д. Организация инструментальных

пищедобывательных движений у крыс // Журн. высш. нервн. деят. — 1999. — Т. 49, №2. — С. 301—312.

12. Суворов Н.Ф., Шаповалова К.Б., Альбертин С.В. Участие неостриатума в механизмах инструментального поведения // Журн. высш. нервн. деят. — 1983. — Т. 33, №2. — С. 256—266.

13. Фанарджян В.В., Геворкян О.В., Маллина Р.К. с соавт. Динамика изменений инструментальных рефлексов у крыс после перерезки кортикоспинального тракта и удаления сенсомоторной коры мозга // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2001. — Т. 87, №2. — С. 145—154.

14. Alexander G.E., Crutcher M.D. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing // Trends Neurosci. — 1990. — Vol. 13. — P. 266—272.

15. Alstermark B., Lundberg A., Norrsel U., Sybirska E. Integration in descending motor pathways controlling the forelimb in the cat // Exp. Brain Res. —1981. — Vol. 42. — P. 299—318.

16. Alstermark B., Lundberg A., Pettersson L.G., Tantisira B., Walkowska M. Motor recovery after serial spinal cord lesions of defined descending pathways in cat // Neurosci. Res. — 1987. — Vol. 5. — P. 68—73.

17. Gahery Y., Ioffe M., Massion J., Polit A. The postural support of movement in cat and dog. // Acta Neurobiol. Exp. — 1980. — Vol. 40. — P. 741—756.

18. Gardiner T.W., Nelson R.J. Striatal neuronal activity during the initiation and execution of hand movements made in response to visual and vibratory cues // Exp. Brain Res. — 1992. — Vol. 92. — P. 12—26.

19. Hore J., Meyer-Lohmann J., Brooks V.B. Basal ganglia cooling disables learned arm movements of monkeys in the absence of visual guidance // Science. — 1977. — Vol. 195. — P. 584—586.

20. Jaeger D., Gilman S., Aldridge J.W. Primate basal ganglia activity in a precued reaching task: preparation for movement // Exp. Brain Res. — 1993. — Vol. 95. — P. 51—64.

21. Jenkins I.H., Brooks D.J., Nixon P.D., Frackowiak R.S.J., Passingham R.E. Motor sequence learning: a study with positron emission tomography // J. Neurosci. — 1994. — Vol. 14. — P. 3775—3790.

22. Kimura M., Aosaki T., Hu Y., Ishida A., Watanabe K. Activity of primate putamen neurons is selective to the mode of voluntary movements: visually guided, self initiated or memory — guided // Exp. Brain Res. — 1992. — Vol. 89. — P. 473—477.

23 Kuypers H.G.J.M. The descending pathways to the spinal cord: their anatomy and function // Progr. Brain Res. — 1964. — Vol. 11. — P. 178—202.

24. Lorincz E., Fabre-Thorpe M. Effect of pairing Red Nucleus and motor thalamic lesions on reaching toward moving targets in cats // Behav. Neurosci. — 1997 — Vol. 111. — P. 892—907.

25. Marsden C.D. The mysterious motor functions of basal ganglia // The Robert Wartenberg Lecture, Neurology. — 1982. — Vol. 32. — P. 513—539.

26. Martin J.H., Ghez C. Red nucleus and motor cortex: parallel motor systems for the initiation and control of skilled movement // Behav. Brain Res. — 1988. — Vol. 28. — P. 217—223.

27. Miklyaeva E.I., Varlinskaya E.I, Ioffe M.E. et al. Differences in the recovery rate of a learned forelimb movement after ablation of the motor cortex in right and left hemisphere in white rats // Behav. Brain Res. — 1993. — Vol. 56. — P. 145—154.

28. Olivier E., Grantyn A., Chat M., Berthoz A. The control of slow orienting movements by tectoreticulospinal neurons in the cat: behavior, discharge pattern and underlying connections // Exp. Brain Res. — 1993. — Vol. 93. — P. 435—450.

29. Roldan M., Reinoso-Suarez A. Cerebellar projections to the superior colliculus in the cat // J. Neurosci. — 1981. — Vol. 1. — P. 827—834.

30. Suvorov N.F., Albertin S.V., Voilokova N.L. The Neostriatum: Neurophysiology and Behavior // Sov. Sci. Rev. F. Physiol. Gen. Biol., Harwood Academic Publishers GmbH. — 1988. — Vol. 2. — P. 597—677.

31. Whishaw I.Q., O'Connor W.T., Dunnet S.B. The contribution of motor cortex, nigrostriatal dopamine and caudate-putamen to skilled forelimb use in the rat // Brain. — 1986. — Vol. — P. 109—805.

31. Whishaw I.Q., Tomie J.A, Ladowsky R.L. Red nucleus lesions do not affect preference of use, but exacerbate the effect of motor cortex lesions on grasping // Behav. Brain Res. — 1990. — Vol. 40. — P. 131—144.

33. Werner W. Neurons in the primate superior colliculus are active before and during arm movements to visual targets // Eur. J. Neurosci. — 1993. — Vol. 5. — P. 335—340.

Enhanced preoperative learning does improve the performance of instrumental food taking reflexes in cats with lesions of cortico- and rubro-spinal efferent pathways

ALBERTIN S.V., GOLOVACHEVA I.P.

Pavlov Institute of Physiology RAS, St. Petersburg, Russia

Our experiments demonstrated that preoperative overlearning does contribute to the functional recovery of instrumental food taking behavior in cats after lesions of cortico- and rubro-spinal efferent pathways. In contrast to one week trained cats, long lasting (eight weeks) preoperative training considerably diminished the food taking motor disorders and practically eliminated the impairments of posture and food reaching task in cats after lateral laminectomy. Mild motor impairments demonstrated in overtrained animals after laminectomy as well as the results of our previous experiments suggest a parallelism of the cat's motor system to other (probably, subcortical) pathways responsible for the recovery of instrumental behavior tested.

Key words: *learning, instrumental behavior, laminectomy, motor recovery, cortico- and rubrospinal efferent pathways, cats*

Дизрегуляция когнитивных функций при локальной ишемии префронтальной коры головного мозга крыс*

РОМАНОВА Г.А., ШАКОВА Ф.М.

Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва, Россия

В настоящей работе исследуются поведенческие и патоморфологические изменения у крыс при моделировании очаговой ишемии ЦНС, а также пути коррекции данного патогенеза при помощи ноотропных нейропротекторных препаратов (на примере ноопепта).

***Ключевые слова**: ишемия, фототромбоз, крысы, когнитивные расстройства, ноопепт*

Введение

Ишемический инсульт (инфаркт мозга) — одна из наиболее тяжелых форм сосудистых поражений мозга, занимающая в России второе место в структуре общей смертности, и первое место — как причина стойкой утраты трудоспособности [3]. Ежегодно в России переносят инсульт более 450—500 тыс. чел. [6]. Высокая заболеваемость, частые неблагоприятные исходы, в том числе летальные, высокий процент инвалидизации трудоспособного населения — все это позволяет считать инсульт проблемой медицинской и социальной значимости.

В последние годы значительно расширился фронт исследований, направленных на изучение патогенеза ишемического поражения головного мозга и поиск фармакологических препаратов, предназначенных для стимуляции регенераторных процессов при данной патологии [10, 12, 14, 15, 19]. Эти исследования имеют не только теоретическое патофизиологическое значение, но и большую практическую значимость для неврологической клиники, поскольку известно, что тромбоз сосудов головного мозга является причиной приблизительно 75% инсультов у человека [6]. При этом органическое поражение лобных долей практически всегда приводит к когнитивным расстройствам. Когнитивные расстройства, выражающиеся в нарушениях памяти, способности к обучению и анализу ситуации, затруднениях принятия решений, часто являются следствием хронической цереброваскулярной недостаточности, инсульта и значительно снижают качество жизни.

Изучение различных форм ишемического повреждения головного мозга основывается на применении экспериментальных моделей на животных, наиболее близко воспроизводящих клинические аналоги этой формы патологии [14, 18]. Различают две категории моделей церебральной ишемии: модели глобальной и локальной ишемии [20]. В эксперименте глобальную ишемию моделируют путем окклюзии сонных артерий, снабжающих передний мозг, чаще в сочетании гипотензией (от 5 до 30 мин) и последующей рециркуляцией [23]. Этот тип ишемии вызывает гибель нейронов преимущественно «избирательно уязвимых» регионов мозга.

История экспериментального моделирования фокальной ишемии головного мозга насчитывает более 20 лет, когда A. Tamura [25] предложил модель проксимальной окклюзии средней мозговой артерии (СМА) с использованием субтемпоральной краниотомии. При моделировании воспроизводится основной патофизиологический процесс — ишемия мозга в определенном бассейне кровоснабжения. Моделирование фокальной ишемии сводится к прекращению кровотока в определенном сосуде мозга, т.е. его окклюзии. Независимо от способа создания острая артериальная окклюзия приводит к резкому снижению объема мозгового кровотока, причем если мозговой кровоток ниже 10 мл/100 г ткани в минуту, развивается церебральный инфаркт с гибелью всех элементов ткани мозга [21].

В настоящее время предпочтение при выборе экспериментального метода отдается моделям фокальной ишемии, воспроизводящим очаги локального повреждения. Основное требование, предъявляемое к моделям фокальной ишемии, состоит в создании воспроизводимого из опыта в опыт постоянного по локализации и объему ишемического очага, что необходимо для количественной оценки степени повреждения мозга и эффективности использования фармакологических препаратов. Этому требованию отвечает неинвазивный, позволяющий выбрать нужную локализацию, метод фотостимулируемого тромбоза сосудов коры головного мозга [26], наиболее адекватно воспроизводящий картину клинического ишемического инсульта.

Инсульт сопровождается не только прямым повреждением нервной ткани, но и вторичными повреждениями вследствие отсроченных метаболических и нейрохимических процессов. Для коррекции этих нарушений деятельности ЦНС используются как препараты, непосредственно действующие на мозговой кровоток, так и фармакологические вещества, влияющие на высшие интегративные функции мозга, поскольку нарушение этих функций является ведущим симптомом инфаркта мозга. К таким соединениям относятся прежде всего ноотропы [4, 11]. Ноотропные вещества, применяемые в настоящее время для лечения когнитивного дефицита, имеют ряд ограничений и недостатков. Родоначальник этой группы — пирацетам — недостаточно эффективен, кроме того, в литературе нет данных о специфических механизмах его действия. Недостаточность мнестических функций, возникающая на фоне инсультов, сенильных нарушений сосудистого и нейродегенеративного характера, сопровождается выраженными структурными изменениями мозговой ткани. Для лечения этих состояний целесообразно применение препаратов, сочетающих ноотропную активность с нейропротективной. Однако большинство нейропротективных веществ, применяемых в практической медицине (антиоксиданты, блокаторы кальциевых каналов), лишены прямого положительного влияния на мнестические функции.

В настоящее время в России и за рубежом при разработке фармакологических средств компенсации когнитивного дефицита и нарушений памяти большое внимание уделяется эндогенным регуляторам — аминокислотам и коротким нейропептидам, сочетающим антиамнестическую и нейропротективную активность, легко проникающим через гематоэн-

* Авторы выражают глубокую благодарность проф. Р.У. Островской и д.б.н. Т.А. Гудашевой (НИИ фармакологии РАМН) за творческое сотрудничество и предоставленную возможность исследования эффектов ноопепта на модели когнитивного дефицита.

цефалический барьер (ГЭБ) и имеющим низкую токсичность [6, 11]. В НИИ фармакологии РАМН разработан дизайн коротких пептидов на основе имитации структуры непептидного нейротропного средства. Дизайн дипептидов, облегчающих когнитивные функции, основан на гипотезе о пептидергическом механизме действия пирацетама и о роли олигопептидов, содержащих одну из эндогенных пирролидин-карбоновых аминокислот, пироглютаминовую или пролин, в качестве эндогенных лигандов гипотетических мест связывания пирацетама. Наибольшей активностью среди более 30 ацилпролилсодержащих дипептидов обладает соединение ГВС-111 (этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицин), получивший название «ноопепт» [24]. Использование модели локальной ишемии мозга позволило оценить как функциональные, так и морфологические эффекты ноопепта, свидетельствующие о перспективности использования этого соединения в комплексной патогенетической терапии мнестических нарушений при инсульте.

Своевременное вмешательство в этапы патологического процесса с помощью новых фармакологических форм позволяет оптимизировать лечение больных с инсультами — более продуктивно оказать экстренную помощь, снизить летальность, сократить длительность острого периода, уменьшить инвалидизирующие последствия заболевания. Целью настоящего исследования являлось изучение функциональных показателей нарушений поведения при очаговом ишемическом повреждении различной локализации коры головного мозга крыс; патогенетическая терапия мнестических нарушений с помощью фармакологических препаратов, обладающих ноотропными и нейропротективными свойствами.

Материалы и методы

Работа выполнена на 218 нелинейных крысах-самцах весом 200—250 г. Животные содержались в виварии при свободном доступе к пище и воде и естественной смене дня и ночи. Для воспроизведения двустороннего фотохимического повреждения коры головного мозга крысы, голову животного, находившегося под наркозом (хлоралгидрат 3%, 300 мг/кг внутрибрюшинно), фиксировали в головодержателе стереотаксического прибора фирмы «Медикор» (Венгрия). Кожу головы выбривали и обрабатывали 2%-ным раствором йода. Скальпелем производили срединный продольный разрез кожи, раздвигали ее и отсепаровывали надкостницу.

Моделирование фотоиндуцированного тромбоза сосудов префронтальной коры

Двусторонний фокальный ишемический очаг в префронтальной (поля Fr1 и Fr2) и теменной (Par 1), коре головного мозга крыс, а также односторонний в заднефронтальной (Fr3) коре по атласу G. Paxinos and C. Watson [22] создавали методом фотохимического тромбоза [26]. Перед операцией наркотизированным животным вводили внутривенно в v.jugularis 3%-ный раствор фоточувствительного красителя Bengal Rose в дозе 40 мг/кг. Для воспроизведения фотоиндуцированного тромбоза использовали оригинальную установку, состоящую из галогеновой лампы (25V, 250W), от которой с помощью волоконного световода (с оптическим отверстием 3 мм) луч света (560 nm) подводили к поверхности интактного черепа на расстоянии 1 мм. Время световой экспозиции составляло 17 мин с каждой стороны [13]. В результате взаимодействия флюоресцентного красителя со световым лучом выделяется свободный кислород, который повреждает эндотелий сосудов, что ведет к адгезии и агрегации тромбоцитов, образованию тромбов и нарушению локального кровотока. Для предупреждения термокоагуляционного эффекта галогеновую лампу охлаждали с помощью вмонтированного в установку вентилятора, а поверхность черепа во время экспозиции охлаждали дистиллированной водой. Контрольные измерения температуры проводились в области светового пучка и per rectum. Температура в области светового пучка не превышала 37,0°С, а температура тела животного колебалась от 36,8°С до 37,6°С. После операции рану обрабатывали сухой калийной солью пенициллина, кожу ушивали, шов обрабатывали 2%-ным раствором йода. Ложная операция производилась по той же схеме, за исключением внутривенного введения красителя Bengal Rose.

Исследование патоморфологических изменений нейронов при фокальной ишемии

Для изучения патоморфологических изменений нейронов при фокальной ишемии, экспериментальных животных под хлоралгидратным наркозом транскардиально перфузировали модифицированным фиксатором Беллесницкого—Лилли [9] смесью формалин-спирт-уксусная кислота ФУС в пропорции 2:7:1. Мозг крыс извлекали из черепа и подвергали морфологическому исследованию. Парафиновые срезы головного мозга крыс окрашивали крезиловым фиолетовым по методу Ниссля и гематоксилин-эозином.

Морфометрические измерения объема фокального ишемического очага проводили на сериальных срезах мозга, окрашенных 0,2% метиленовым синим, с помощью прибора для полуавтоматического анализа изображения АСМ-Лейтц. Объем очага ишемического повреждения определяли по формуле (инструкция Bildanalyse System-LEITZ-A.S.M.):

$$V = (\Sigma Sn) \cdot d/a^2,$$

где: a — коэффициент фотоувеличения; d — толщина среза; Sn — сумма площадей ишемических очагов на сериальных срезах.

Оценку основных статистических показателей (средней арифметической, стандартного отклонения и др.) проводили с использованием компьютерной программы STAT.BAS.

Исследование двигательной активности и исследовательского поведения крыс в автоматизированном «открытом поле»

Координацию движений животных оценивали визуально. Состояние мышечного тонуса исследовали в тесте вращающегося стержня (диаметр 3 см; скорость вращения 1 об/мин). Каждому животному предоставлялось по 3 попытки. Состояние ориентировочно-исследовательской активности животных изучали, помещая крысу на 5 мин в камеру электронно-оптического регистратора движений РОДЕО-1 (МПО «Экран» МЗ СССР; 46×46×19 см), где проводилась автоматическая цифровая оценка (количество пересечений световых лучей в закрытой камере) поведения подопытного животного — горизонтальной и вертикальной исследовательской активности. До повреждения коры ориентировочно-исследовательская активность животных разных экспериментальных групп значимо не отличалась.

Выработка условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ)

УРПИ вырабатывали сразу после тестирования в «открытом поле» [2], оценивая латентный период (ЛП) перехода крысы из светлого в темный отсек челночной камеры Биотест РК-5201. В первый день обучения крысу помещали в освещенный отсек (лампа мощностью 100 Вт), обследовав который, она через несколько секунд переходила в темный, после чего дверцу в этот отсек камеры закрывали и оставляли там крысу в течении 300 с. Через 1 ч процедуру повторяли, но крысу сразу после перехода извлекали из темного отсека. На

следующий день эту же процедуру повторяли дважды с часовым перерывом. При повторном заходе животного в темный отсек камеры дверцу в него закрывали и через металлические прутья пола пропускали электрический ток (1,3 мА, 50 Гц, 5 с). УРПИ считали выработанным, если латентный период пассивного избегания составлял 300 с и больше, животных с меньшими показателями исключали из эксперимента.

Изучение поведения животных в Т-образном лабиринте

Для исследования моторной асимметрии мозга крыс проводили эксперименты в Т-образном лабиринте [16]. Использовали простой Т-образный лабиринт (100×30×30 см) высотой 15 см. После адаптации в лабиринте в течение 5 мин, крыса из стартовой точки добегала до точки выбора и совершала четкий спонтанный поворот головы и туловища в сторону одного из рукавов лабиринта. Тестировали 15 последовательных побежек у каждой крысы с интервалом между ними в 3 мин. Затем у животных методом фототромбоза вызывали одностороннее локальное ишемическое повреждение заднефронтальной области коры головного мозга. Повторное тестирование производили на 9-й день после фотохимического повреждения коры.

Статистические методы обработки данных

Полученные данные обрабатывали при помощи пакета прикладных программ STATISTICA. Несколько групп сравнивали по одному признаку при помощи непараметрического метода сравнения независимых групп (метод Крускала—Уоллиса). Если этот анализ выявлял уровень значимости 0,05 или меньше, то попарное сравнение между группами проводили, используя метод Манна—Уитни (сопоставление двух групп по одному или нескольким количественным признакам, имеющим хотя бы в одной из групп распределение, отличное от нормального). Различие в пределах каждой группы между дооперационными и послеоперационными показателями оценивали по парному критерию Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

Сравнительная оценка нарушений интегративной деятельности ЦНС при очаговом ишемическом повреждении префронтальной и теменной коры

Целью данного раздела исследования было сравнить изменения поведения двух групп крыс: с двусторонним локальным ишемическим повреждением префронтальной и теменной коры. Повреждение последней рассматривается как функциональный контроль избирательности нарушения когнитивных функций мозга при повреждении префронтальных отделов.

Условнорефлекторное поведение животных оценивали по показателям латентного периода (ЛП) условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) до ишемического повреждения и через 9 суток после двустороннего фототромбоза как префронтальной, так и теменной областей коры. Анализ изменений двигательной активности крыс проводили по тесту «открытое поле» в автоматизированной установке РОДЭО-1. Контролем служили ложнооперированные животные. Локальный очаг ишемического повреждения воспроизводили в префронтальной (Fr1, Fr2) и теменной (Par1) областях коры головного мозга крысы (рис. 1).

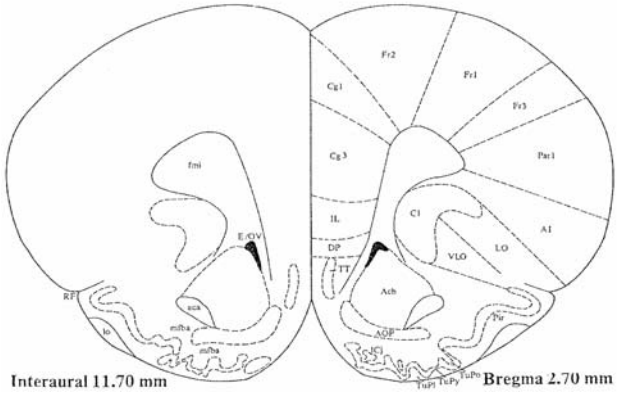


Рис. 1. Схематическое изображение на срезе головного мозга крысы префронтальной (Fr1, Fr2) и теменной (Par1) областей коры [22]

Полученные результаты показали, что двустороннее ишемическое повреждение префронтальной коры приводит к существенному нарушению сохранения следов памяти, что выражалось в достоверном снижении ЛП УРПИ на 9-е сутки после ишемизации по сравнению с дооперационным уровнем (ЛП = 106,6±26,7 с против 300,0 с; $p<0,001$, табл. 1). У ложнооперированных животных заметных изменений этого показателя в те же сроки не наблюдалось. Фототромбоз теменной коры не нарушал сохранения УРПИ, выработанного до операции. ЛП УРПИ на 9-е сутки после ишемического повреждения теменной коры значимо не отличался от дооперационного уровня и составил 280,1±8,7 с против 300,0 с ($p<0,1$). Это свидетельствует о том, что повреждение теменной области коры не влияет на сохранение и воспроизведение выработанного до фототромбоза УРПИ (табл. 1).

Исследование двигательной активности животных тех же групп проводили в автоматизированном «открытом поле» РОДЭО-1. Во всех экспериментальных группах на 9-е сутки после операции не было существенных изменений массы тела, мышечного тонуса и координации движений. Снижение горизонтальной двигательной активности (ГА) как в ложнооперированной, так и в ишемизированной группах на 9-е сутки после фототромбоза префронтальной коры по сравнению с исходными показателями не было статистически значимо (табл. 2). Двустороннее фотохимическое повреждение теменной коры мозга крыс напротив сопровождалось выраженным (65,7±7,4 против 202,6±17,8; $p<0,001$) снижением двигательной активности в тесте «открытое поле» по сравнению с ее исходным уровнем у этих животных и достоверно отличалось от этого показателя у ложнооперированных и в группе с фототромбозом префронтальной коры.

Таблица 1

Изменение ЛП УРПИ после фототромбоза префронтальной и теменной коры у ложнооперированных (ЛО) и ишемизированных (ИШ) крыс

Группы	Префронтальная		Теменная	
	ЛО, n=16	ИШ, n=29	ЛО, n=11	ИШ, n=18
До фототромбоза	300,0	300,0	300,0	300,0
9-й день после	276,1±8,7	106,6±26,7*#	282,3±9,1	280,1±8,7
Примечание. * — ($p<0,05$) отличие от дооперационного уровня в той же группе; # $p<0,05$ — отличие от ложнооперированных и группы с фототромбозом теменной коры				

Таблица 2

Изменение горизонтальной двигательной активности (ГА) в автоматизированном открытом поле РОДЕО-1 после фотохимического тромбоза (ФТ) префронтальной и теменной коры головного мозга у опытных и ложнооперированных (ЛО) крыс

	Префронтальная		Теменная	
	ГА, ЛО	ГА, ФТ	ГА, ЛО	ГА, ФТ
До фототромбоза	223,3±18,4	222,1±11,5	208,6±13,9	202,6±17,8
9-й день после	188,1±14,2	164,1±18,2	172,4±11,4	65,7±7,4*#
Примечание. ГА оценивалось по количеству пересечений световых лучей по уровню горизонтального движения в РОДЕО-1: * $p<0,001$ — отличие от дооперационного уровня в той же группе; # $p<0,05$ — отличие от ложнооперированных и группы с фототромбозом префронтальной коры				

Таблица 3

Изменение горизонтальной двигательной активности в тесте "открытое поле" на 9-й день после фототромбоза префронтальной коры головного мозга крыс; эффекты ноопепта и пирацетама

Группы животных	Двигательная активность	
	До фототромбоза	После фототромбоза
1. Ложнооoперированные + 0,9%NaCl	255,1±23,1	201,4±10,9
2. Фототромбоз + 0,9%NaCl	270,3±24,5	196,2±14,5
3. Фототромбоз + ноопепт	209,5±21,6	177,3±16,8
4. Ложнооoперир + ноопепт	248,4±19,8	210,4±11,7
5. Фототромбоз + пирацетам	265,3±17,3	240,1±23,5

Таким образом, двустороннее очаговое фотохимическое повреждение теменной коры, не влияя на сохранение и воспроизведение памятного следа, значительно нарушает двигательную активность животных, а такое же повреждение префронтальной коры крыс можно рассматривать как экспериментальную модель ишемического инсульта, позволяющую исследовать механизмы избирательного нарушения когнитивных функций мозга.

Коррекция ноопептом функциональных нарушений, вызванных фототромбозом префронтальной коры головного мозга крыс

Цель данного раздела исследования — сопоставление нарушений поведенческих реакций животных и развития деструктивных изменений в ишемическом очаге; коррекция этих повреждений с помощью дипептида — (этилового эфира N-фенилацетил-L-пролилглицина) — ноопепта, пептидного аналога пирацетама. Выполнено 3 серии экспериментов. В I-й серии начинали с выработки УРПИ, затем проводили операцию фототромбоза префронтальной коры. Перед операцией УРПИ считали выработанным, если крыса в течение 300 с не уходила из освещенного отсека камеры в темный. Сохранение УРПИ исследовали до и на 9-е сутки после тромботизации префронтальной коры. Животные были разделены на 5 групп: 1 — ложнооперированные, получавшие изотонический раствор (n=13), 2 — ишемизированные + изотонический раствор (n=10), 3 — ишемизированные, получавшие ноопепт (n=12), 4 — ложнооoперированные + ноопепт (n=12) и 5 — фототромбоз + пирацетам (n=10).

Ноопепт вводили внутрибрюшинно в дозе 0,5 мг/кг/день в течение 9 дней после фототромбоза и за 15 мин перед тестированием на 9-й день. Изотонический раствор контрольным крысам вводили по той же схеме в объеме 0,5 мл. Пирацетам вводили по той же схеме в дозе 200 мг/кг/день. У крыс 2-й группы после фототромбоза не было изменений массы тела, мышечного тонуса и координации движений. Они адекватно реагировали на внешние стимулы, их двигательная активность в тесте «открытое поле» достоверно не отличалась от таковой у ложнооперированного контроля (1 группа). Введение в течение 9 дней ноопепта не изменяло общее поведение и реакцию на внешние стимулы как в группе животных с фототромбозом префронтальной коры (3 группа), так и в контрольной группе, также получавшей ноопепт (4 группа). В группе животных, получавших пирацетам (5 группа), также не было выявлено статистически значимых отличий двигательной активности от исходных показателей (табл. 3).

У контрольных ложнооперированных животных ЛП перехода из освещенного в темный отсек камеры несколько снижался (220,2±15,7 с) по сравнению с дооперационным уровнем (300 с), но это отличие не было статистически значимым. Ишемическое повреждение префронтальной коры приводило к значительной потере выработанного до операции навыка (106,6±26,7 с). Парное сравнение данных ложнооперированной и ишемизированной групп, получавших изотонический раствор, выявило достоверное укорочение латентного периода пассивного избегания во 2-й группе по сравнению с первой ($p<0,01$; U-тест).

Введение ноопепта значимо не изменило ЛП УРПИ при ложной операции. Достоверного отличия между ложнооперированными животными, получавшими ноопепт и 0,9% NaCl (группы 1 и 4), не выявлено ($p>0,5$ по U-тесту).

Введение ноопепта в течение 9 дней после ишемического повреждения префронтальной коры крыс способствовало сохранению УРПИ по сравнению с ишемизированной группой животных, получавших изотонический раствор (210,3±14,4 против 106,6±26,7 с; $p<0,01$). ЛП УРПИ на 9-й день после фототромбоза в группе, получавшей ноопепт, не имел достоверного отличия от контрольной ложнооперированной группы с NaCl 0,9% и был даже несколько выше (256,3±10,1 против 220,1±11,7 с). ЛП пассивного избегания у крыс, получавших пирацетам, составил 155,3±14,2 с (рис. 2).

Таким образом, фотоиндуцированное ишемическое повреждение префронтальной коры крыс приводило к значительному уменьшению ЛП УРПИ, что свидетельствует о нарушении сохранения следов памяти. Хроническое введение

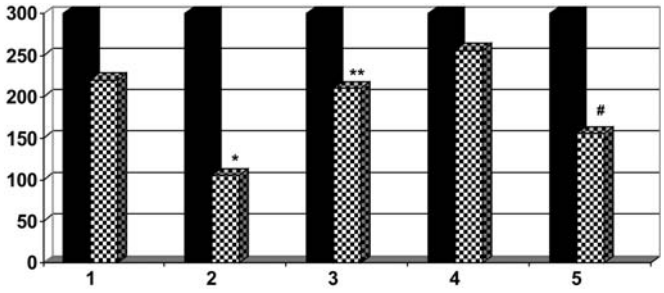


Рис. 2. Изменение ЛП УРПИ на 9-й день после фототромбоза префронтальной коры головного мозга крыс; эффекты ноопепта и пирацетама: темные столбики — ЛП УРПИ до фототромбоза (300 с), шахматные — после фототромбоза; 1 — ложнооперированные + 0,9% NaCl; 2 — фототромбоз + 0,9% NaCl; 3 — фототромбоз + ноопепт; 4 — ложнооперированные + ноопепт; 5 — фототромбоз + пирацетам; *p<0,01 — отличие группы 2 от 1; ** p<0,05 — отличие группы 3 от 2; #p<0,05 — отличие группы 5 от 3 и 4

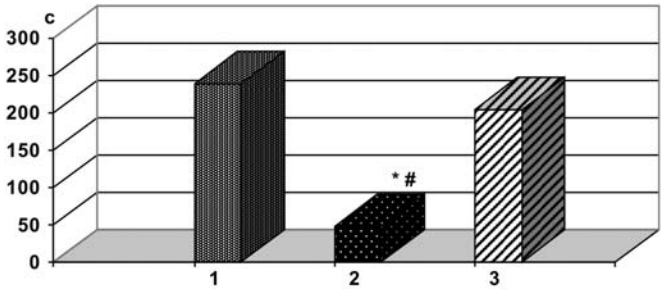


Рис. 5. ЛП УРПИ (с), выработанного у крыс после фототромбоза префронтальной коры головного мозга; эффекты ноопепта (0,5 мг/кг/день): группы: 1 — ложнооперированные + 0,9% NaCl; 2 — фототромбоз + 0,9% NaCl; 3 — фототромбоз + ноопепт; * отличие от группы ложнооперированные + 0,9% NaCl (p<0,001); # отличие от группы фототромбоз + ноопепт (p<0,05)

ишемизированным животным ноопепта оказало выраженное антиамнестическое действие и способствовало сохранению навыка, выработанного до ишемического повреждения коры головного мозга. Антиамнестическое действие ноопепта оказалось более эффективным, чем действие эталонного ноотропа — пирацетама (210,3±14,4 против 155,3±14,2 с).

По окончании экспериментов животных декапитировали и определяли размер коркового ишемического очага на фронтальных гистологических срезах мозга с помощью планиметра фирмы Лейтц. Морфологический анализ показал, что очаг ишемического повреждения, вызванного фототромбозом, захватывает всю толщу коры и отделен от окружающей неповрежденной ткани четко обозначенной границей.

На 9-е сутки после фототромбоза у нелеченных животных область ишемического повреждения включала центральный очаг паннекроза (деструкция всех клеточных элементов) часто с округлыми полостями, расположенными в периинфарктной зоне. У этих животных средний объем ишемического очага составил 6,2±1,14 мм^3. У животных с введением ноопепта после 9 дней лечения объем повреждения уменьшался до 3,03±0,5 мм^3 (p<0,001; U-тест, рис. 3, 4 на 2-й стр. обложки), отсутствовали полости в периинфарктной зоне.

Таким образом, при ишемическом локальном повреждении коры ноопепт, наряду с выраженным антиамнестическим эффектом, оказывает и нейропротективное действие, уменьшая объем ишемического очага за счет сужения перифокальной зоны.

Во II-й серии экспериментов ставилась задача оценить обучаемость животных (УРПИ) при наличии сформированного ишемического очага, вызванного предварительным фототромбозом сосудов префронтальной области коры головного мозга; произвести коррекцию нарушенных мнестических функций с помощью ноопепта. В этой серии фотохимическое ишемическое повреждение префронтальной коры осуществляли до выработки УРПИ, ноопепт (0,5 мг/кг/день) вводили через 1 ч после фототромбоза, затем в течение 9 дней до и во время обучения животных, а также за 15 мин до тестирования сохранения рефлекса. Сравнивали способность к обучению у трех групп животных: 1 — ложнооперированные + 0,9% NaCl (n=15); 2 — фототромбоз + 0,9% NaCl (n=15); 3 — фототромбоз + ноопепт (n=15). По окончании выработки рефлекса сравнивали ЛП УРПИ у крыс, получавших ноопепт, с ЛП УРПИ у группы животных с введением изотонического раствора.

Полученные результаты показали, что хроническое введение ноопепта (в течение 9 дней) животным с ишемическим повреждением префронтальной коры значительно облегчает выработку УРПИ по сравнению с нелеченной группой (рис. 5).

При выработке УРПИ (до повреждения коры) из общего числа животных, как правило, 30—35% не поддаются обучению. Крысы, заходившие после обучения в темную камеру раньше 300 с («недоучки»), составили III серию экспериментов, проведенную на двух группах животных: 1 — крысы, которым в течении 9 дней до и во время доучивания УРПИ вводили ноопепт (0,5 мг/кг; n=9); 2 — животные контрольной группы, которым при доучивании УРПИ вводили изотонический раствор (n=6). Сравнивали воспроизведение УРПИ в обеих группах на 9-е сутки после доучивания. В группе, в которой доучивание проводили на фоне введения ноопепта, УРПИ был выработан у 62,5% крыс (p<0,05; U-тест), тогда как в контрольной группе доучившихся животных не было.

Установлено, что при нарушениях выработки рефлекса и сохранения памятного следа, вызванных фототромбозом префронтальной коры головного мозга, введение ноопепта способствует нормализации обучаемости животных, облегчает сохранение и воспроизведение УРПИ, корректирует врожденные нарушения памяти. Таким образом, полученные данные позволяют рассматривать этот дипептид как перспективное соединение, которое может быть использовано в патогенетической терапии мнестических расстройств, возникающих при тромбозе мозговых сосудов.

Влияние одностороннего фототромбоза заднефронтальной коры у крыс на поведение в Т-образном лабиринте; эффекты ноопепта

Одной из форм моторной ассиметрии является предпочтение определенной стороны при пространственном выборе. Показано существование у крыс так называемого предпочтения одного из рукавов в Т-образном лабиринте [16]. Обнаружено, что корковый анализатор, отвечающий за сочетанный поворот головы и туловища крыс, расположен в заднефронтальной области противоположного полушария [1]. Эта область может рассматриваться как структура, отвечающая за предпочтение стороны поворота, а ее фотохимическое повреждение — как модель для исследования врожденных рефлексов.

Целью данного эксперимента было изучить влияние фотохимического ишемического повреждения заднефронтальных (моторных) отделов коры на поведение животных в простом Т-образном лабиринте, и оценить кор-

регирующее влияние ноопепта на возникшие нарушения моторной ассиметрии.

После адаптации в лабиринте в течение 5 мин крыса из стартовой точки добегала до точки выбора и совершала четкий спонтанный поворот головы и туловища в сторону одного из рукавов лабиринта. Тестировали 15 последовательных побежек у каждой крысы с интервалом между ними 3 мин. Показано, что в исследуемой группе 59,1,3% крыс в условиях свободного выбора предпочитают совершить поворот направо («правши»), 35,7% налево («левши»), 5,2% — амбилатеральны.

После тестирования животных в Т-образном лабиринте методом фототромбоза вызывали одностороннее локальное ишемическое повреждение заднефронтальной коры. Для коррекции нарушений поведения в лабиринте вводили внутрибрюшинно ноопепт в дозе 0,5 мг/кг через 1 ч после фототромбоза коры и далее ежедневно в течение 9 суток. Затем производили повторное тестирование в Т-образном лабиринте. Фототромбоз производили на противоположном предпочтению поворота полушарии мозга. Экспериментальные животные были разделены на следующие группы:

1 — фототромбоз заднефронтальной коры правого полушария у крыс с предпочтением левой стороны (число поворотов налево составляло 90,1% от общего числа поворотов в данной группе в Т-образном лабиринте) + NaCl 0,9% (n=8);

2 — такое же повреждение коры левого полушария у животных с предпочтением правой стороны (число поворотов направо составляло 93,4% от общего числа поворотов в данной группе) + NaCl 0,9% (n=8);

3 — повреждение справа у крыс с предпочтением левой стороны (86,5%) + ноопепт (n=9);

4 — повреждение слева у животных с предпочтением правой стороны (89,7%) + ноопепт (n=10);

5 — интактные животные (n=7).

После ишемизации коры в 1-й группе животных число поворотов налево снизилось с 90,1 до 40,3%, таким образом, предпочтение стороны поворота изменилось. Во 2-й группе животных, после фототромбоза коры в левом полушарии, показатель поворотов направо снизился до 49,3% (до повреждения — 93,4% от всего числа поворотов). В контрольной (5-й) интактной группе животных не было отмечено достоверных изменений поведения в Т-образном лабиринте, предпочтение правой стороны в первый день эксперимента 80,3% против 80,1 через 9 дней. После хронического 9-дневного введения ноопепта в 3-й и 4-й группах значительных отличий от исходных показателей обнаружено не было: предпочтение левой стороны до фототромбоза — 86,5%, после — 79,4%; предпочтение правой стороны до операции — 89,7%, после — 74,5% (рис. 6).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что одностороннее фотохимическое ишемическое повреждение заднефронтальной коры у крыс приводит к нарушению латерализации моторной функции данной области. Хроническое введение животным ноопепта оказало корригирующее влияние на эти нарушения, сохранив премущественное предпочтение одного из рукавов Т-образного лабиринта.

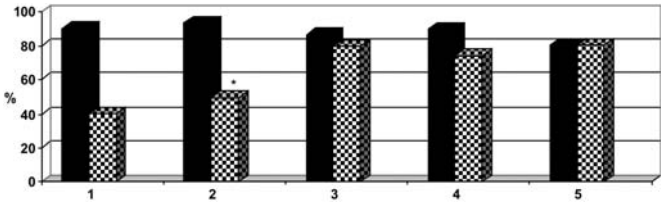


Рис. 6. Предпочтение одного из рукавов Т-образного лабиринта до и после фототромбоза заднефронтальной коры, коррекция ноопептом: 1 — фототромбоз заднефронтальной коры правого полушария + физ. р-р (n = 8); 2 — такое же повреждение коры левого полушария + физ. р-р (n=8); 3 — повреждение справа + ноопепт (n=9); 4 — повреждение слева + ноопепт (n=10); 5 — интактные животные (n=7); * $p<0,05$ отличие от дооперационного показателя в этой же группе; темные столбики — до фототромбоза, шахматные столбики — после фототромбоза

Заключение

Основными причинами патологических изменений в ЦНС являются следующие факторы: деструктивные изменения нейронов в очаге повреждения, нарушение функциональных связей, разрушение физиологических систем и возникновение новых патологических систем на основе первично и вторично измененных структур мозга, а также отсроченные метаболические и нейрохимические реакции, которые являются эндогенными патогенными факторами и определяют дальнейшее развитие патологического процесса [7, 8]. Одной из актуальных проблем современной неврологии и патофизиологии является поиск и обоснование путей патогенетической терапии нарушений основных когнитивных функций мозга (память, способность к обучению, пространственная ориентация и т.п.).

В наших экспериментах показано, что при локальном ишемическом повреждении префронтальной коры головного мозга существенно нарушаются выработанные до повреждения условные рефлексы, а если повреждение коры предшествует выработке условных рефлексов, то нарушается и обучаемость животных.

Для подтверждения избирательности мнестических расстройств при повреждении префронтальной коры было проведено исследование ишемического повреждения теменной сенсомоторной области коры, которое приводило к значительному снижению двигательной активности, при этом выработанный до повреждения УРПИ сохранялся.

Исследование влияния одностороннего фототромбоза заднефронтальной коры, т.е. области, отвечающей за сочетанный поворот головы и туловища животных [1], показало, что происходит изменение предпочтения стороны поворота, т.е. нарушается врожденная функциональная двигательная асимметрия. Следовательно, полученные результаты подтверждают зависимость нарушения поведения животных от локализации ишемического очага в коре.

В последнее время большой исследовательский интерес вызывают вещества, нормализующие когнитивные функции мозга, нарушенные различными повреждающими воздействиями. Положительное влияние ряда известных нейропептидов (адренокортикотропин, вазопрессин, семакс) на когнитивные процессы обусловило поиск средств коррекции среди эндогенных регуляторов.

Пирацетам остается одним из основных практически используемых ноотропов, хотя фармакологическая активность этого препарата недостаточно высока. Пирацетам — непептидный специфический стимулятор памяти — нормализует соотношение АТФ и АДФ, ускоряет обмен нейромедиаторов, блокирует активность потенциалзависимых калиевых и кальциевых каналов, а также нормализует когнитивные функции мозга в постишемическом периоде, однако эти эффекты осуществляются только при очень высоких дозах: 400—500 мг/кг при внутривенном введении [4].

Перспективным подходом к изысканию новых более активных ноотропов стало создание дипептидных аналогов пирацетама на основе пироглютамата и пролина [5].

Наибольшей активностью среди изученных соединений обладает соединение ГВС-111 (этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина), созданный в НИИ фармакологии РАМН и получивший впоследствии название «ноопепт». По уровню эффективных доз ноопепт превосходит пирацетам на 3 порядка [17].

Полученные результаты показали, что при ишемическом повреждении префронтальной коры курсовое системное введение ноопепта в дозе 0,5 мг/кг/день в течение 9 дней, начиная с конца первого часа после фототромбоза, оказывает нейропротективный и антиамнестический эффект.

У животных с ишемией префронтальной коры применение ноопепта обусловило сохранение ЛП УРПИ, выработанного до фототромбоза коры, на уровне, достоверно не отличающимся от этого показателя в контрольной группе ложнооперированных крыс, тогда как в группе ишемизированных животных, получавших изотонический раствор по той же схеме, исследуемый показатель снижался. Антиамнестический эффект ноопепта значительно превышал антиамнестическое влияние пирацетама.

Установлено, что курсовое применение ноопепта восстанавливает способность к обучению, утраченную при ишемическом повреждении префронтальной коры, повышает обучаемость у плохо обучаемых животных («недоучки»). 9-дневное применение ноопепта в период доучивания обусловило возможность выработки УРПИ у 62,5% из необучившихся ранее животных, тогда как в контрольной группе, не получавшей ноопепт, доучившихся животных не было.

Таким образом, ноопепт обеспечивает восстановление способности к обучению и сохранение памятного следа у животных, перенесших ишемическое повреждение префронтальной коры. По-видимому, терапевтический эффект ноопепта может быть обусловлен не только его влиянием непосредственно на механизмы памяти, но и его нейропротективным действием. Морфологические исследования подтверждают это предположение. У ишемизированных животных, получавших ноопепт, выявлено почти 50%-ное уменьшение объема ишемического очага.

В заключение следует отметить, что моделирование функциональных расстройств при ишемическом повреждении коры головного мозга разной локализации является необходимым условием для разработки и оценки эффективности новых лекарственных препаратов. С этой точки зрения, применение модели когнитивного дефицита, позволяющей оценить как функциональные, так и морфологические эффекты ноотропных и нейропротективных средств, способствует созданию новой эффективной комплексной патогенетической терапии мнестических расстройств.

Список литературы

1. Бианки В.Л. Ассиметрия мозга животных. — Л.: Наука, 1985. — 295 с

2. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж.Р. Методики и основные эксперименты по изучению мозга поведения. — М.: Высш. шк., 1991. — 399 с.

3. Верещагин Н.В., Варакин Ю.Я., Регистры инсульта в России: результаты методологические аспекты проблемы // Журн. неврол. психиатр. — 2001. — №1. — С. 34—40.

4. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы // Эксперим. клин. фармакол. — 1998. — Т. 61, №4. — С. 3—9.

5. Гудашева Т.А., Островская Р.У., Трофимов С.С. и др. Пептидные аналоги пирацетама как лиганды предполагаемых ноотропных рецепторов // Хим-фарм. журн. — 1985. — №11. — С. 1322—1329.

6. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.

7. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы: Руководство. — М.: Медицина, 1997. — С. 119—122.

8. Крыжановский Г.Н. Дизрегуляционная патология / Дизрегуляционная патология. Руководство для врачей и биологов // Под ред. Г.Н. Крыжановского. — М.: Медицина, 2002. — С. 18—74.

9. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. — М.: Мир, 1969. — 40 с.

10. Оковитый С.В., Смирнов А.В. Антигипоксанты // Экспер. клин. Фармакол. — 2001. — Т. 64, №3. — С. 75—80.

11. Островская Р.У., Гудашева Т.А., Воронина Т.А., Середенин С.Б. Оригинальный ноотропный и нейропротективный препарат // Экспер. клин. фармакол. — 2002. — Т. 65, №5. — С. 66—72.

12. Островская Р.У. Эволюция проблемы нейропропротекции.// Экспер. клин. фармакол. — 2003. — Т. 66, №2. — С. 32—37.

13. Романова Г.А. Дизрегуляционные нарушения интегративной деятельности мозга при фокальной ишемии коры // Дизрегуляционная патология. — М.: Медицина, 2002. — С. 605—615.

14. Фишер М., Шебитц В. Обзор подходов к терапии острого инсульта: прошлое, настоящее и будущее // Журн. неврол. психиат. — 2001. — №1. — С. 21—33.

15. Brott T., Bogousslsvsky J. Treatment of acute ischemic stroke // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 343. — P. 710—722.

16. Glick S.D. Lateralization of function in the rat brain // Trends Neurosci. — 1981. — Vol. 4. — P. 196—199.

17. Gudasheva T.A., Voronina T.A., Ostrovskaya R.U. et al. Synthesis and antiamnesic activity of series of N—acylprolyl—containing dipeptides // Eur. J. Med. Chem. — 1996. — Vol. 31, №2. — P. 151—157.

18. Hunter A.J., Green A.R., Cross A.J. Animal models of acute ischemic stroke: can they predit clinically successful neuroprotective drugs? // TiPS. — 1995. — Vol. 16. — P. 123—128.

19. Kidwell C.S., Libeskind D.S., Starkman S., Saver J.L. Trends in acute ischemic stroke trails through the 20th century // Stroke — 2001. — Vol. 32. — P. 1349—1359.

20. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons // Physiol Rev. — 1999. — Vol. 79. — P. 1431—1568.

21. Nedergaard M. Mechanisms of brain damage in focal cerebral ischemia // Acta Neurol. Scand. — 1988. — Vol. 77. — P. 81—101.

22. Paxinos G., Watson C. Atlas of anatomy of rat brain // The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. San Diego, Academic Press; 1997.

23. Rosemary L. Experimental neuronal protection in cerebral ischemia // J. Clin. Neurosci. — 1997. — Vol. 5. — P. 290—302.

24. Seredenin S.B., Voronina T.A., Gudasheva T.A. et al. USA Patent 5,439,930 — 1995.

25. Tamura A., Graham D.I., McCulloch J., Teasdale G.M. Focal cerebral ischemia in the rat: Destription of techniqe and early neuropathological conceqences following middle cerebral artery occlusion // J. Cereb. Blood. Flow. Metab. — 1981. — Vol. 1. — P. 53—60

26. Watson B.D., Dietrich W.D., Busto R. et al. Induction of reproducible brain infarction by photochemically initiated thrombosis // Ann. Neurol. — 1985. — Vol. 17. — P. 497—504.

Cognitive deficits induced by local ischemia of prefrontal cortex in rats

ROMANOVA G.A., SHAKOVA F.M.

Institute of Pathology and Pathophysiology RAMS, Moscow, Russia

Here we analyse behavioural and pathomorphological correlates of local induced ischemia in rats, and use noopept to analyse possible pharmacological correction of this pathology by nootropic neuroprotective drugs.

***Key words**: ischemia, photothrombosis, rats, cognitive deficits, noopept*

Эффективность коаксила (тианептина) при терапии депрессивных нарушений

СУКИАСЯН С.Г., МАНАСЯН Н.Г., БАБАХАНЯН А.А., МАРГАРЯН С.П., АРУТЮНЯН Г.С., КАЛАШЯН А.С.

Центр психического здоровья "Стресс", Ереван, Армения

С целью исследования эффективности тианептина (коаксила) у амбулаторного контингента психиатрического учреждения пограничного профиля нами было предпринято настоящее исследование среди 60 больных с различной степенью тяжести депрессии и тревоги, диагностированной по МКБ-10. Завершили намеченный 4-недельный курс терапии 30 больных, еще 21 больной принимал лечение в течение 3 недель. Депрессия тяжелой степени была выявлена у 15 (50%) пациентов (26 и более баллов по HAM-D, тяжелая — у 13 (10,5%). У 12 больных (40%) депрессия была умеренной степени (18—25 балов) и у 3 пациентов (10%) — легкой степени (14—17 баллов). По опроснику Hopkins-a признаки тревоги (1 и более баллов) были выявлены у 20 больных (66,7%), при этом в 60% случаев признаки депрессии и тревоги сочетались. Тианептин назначали в стандартной дозе 12,5 мг 3 раза в сутки. В редких случаях применялись дозы на 12,5 мг больше или меньше стандартной дозировки. Длительность активного наблюдения каждого больного составила 4 недели (28 дней). Установлена высокая эффективность тианептина (70% больных) в отношении депрессивных и тревожных (90% больных) расстройств. Показано, что препарат является антидепрессантом сбалансированного действия. Отмечена хорошая переносимость препарата: побочные эффекты коаксила ограничиваются легкими симптомами, не требующими лекарственной коррекции.

***Ключевые слова**: коаксил, депрессия, терапия, психологические шкалы*

Введение

Как отмечают эксперты ВОЗ, депрессии становятся одним из наиболее распространенных психических расстройств, поражая на сегодня примерно 5% населения планеты. Рост распространенности депрессивных расстройств в последние годы отмечается во всех возрастных группах. Наблюдения клиницистов разного профиля свидетельствуют, что значительно видоизменилась и структура депрессивных расстройств. Типичные, клинически очевидные формы встречаются примерно лишь у 10% депрессивных больных. Основная же часть — это пациенты с атипичными формами, когда депрессия протекает под маской соматических, вегетативных и алгических проявлений. Этим обстоятельством объясняется обращение большого числа этих больных в общесоматическую практику. Так, по клинической оценке, доля пациентов, страдающих различными депрессивными состояниями (нозогенными, реактивными, эндогенными, соматогенными и т.д.), составляет в многопрофильной больнице 19,1%, что не очень уступает аналогичным показателям психиатрического стационара (25,4%). Депрессивные и коморбидные с ними состояния выявляются примерно у трети больных, обратившихся за медицинской помощью в амбулаторно-поликлиническую сеть [1, 9]. Если учесть, что депрессивные расстройства сегодня все чаще выявляются у пациентов со всевозможными соматическими заболеваниями, а также у пожилых [11, 17, 25], становится очевидным необходимость внедрения в клиническую практику новых, более безопасных и эффективных антидепрессивных препаратов [6, 18, 20]. Особое место в терапии депрессивных состояний занимают препараты, имеющие, с одной стороны, достаточно широкий спектр действия, а с другой, — не вызывающие осложнений и побочных эффектов.

Терапия депрессий психотического стационарного уровня — более или менее разработанная проблема, в то время как выход психиатрии в общемедицинскую сеть (рост числа пограничных расстройств, сочетанные психические и соматические нарушения, коморбидные расстройства) ставит проблему терапии пограничных психических расстройств, в том числе и депрессий, в ряд актуальных. Лечению депрессий в общесоматической сети посвящено мало исследований. Так, М.Ю. Дробижев [1] отмечает, что из 275 публикаций, касающихся эффективности антидепрессантов у больных депрессивными расстройствами, вошедших в 2002 г. в базу данных Medline, лишь в 26 (9%) сообщается о клиническом применении этих психотропных препаратов у пациентов общей практики, и только в 6 анализируется психофармакотерапия депрессивных состояний. В остальных представлены данные о лечении трициклическими антидепрессантами (ТЦА) и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) алгий, выступающих в рамках различных соматических и неврологических заболеваний (болевая форма периферической диабетической нейропатии, мигрень, невралгии, травмы нервной системы и т.д.).

Появление каждого нового антидепрессанта встречается со стороны клиницистов с интересом и надеждой. Большим достижением в этой области явились, как показывает клиническая практика, препараты группы СИОЗС по сравнению с ТЦА. Эффективность их равна 53,8% против 41,2% у ТЦА [6]. Практически повсеместно в клинической практике широко применяются и достаточно подробно обсуждаются в литературе такие препараты, как пароксетин, сертралин, циталопрам, флувоксамин, флуоксетин, имеющие ряд преимуществ перед антидепрессантами другой структуры, но все же не решающие многие проблемы терапии депрессий [5, 6, 8, 23, 24].

Свое специфическое место в ряду антидепрессантов имеет тианептин (коаксил). Это трициклический дибензодиазепин, который занимает промежуточное положение между антидепрессантами стимулирующего и седативного типа действия, обладает антидепрессивным, анксиолитическим, противотревожным и активирующим эффектом, не вызывает седации и сонливости. При этом у него не совсем обычный механизм действия — он не ингибитор, а индуктор обратного захвата серотонина. В отличие от других антидепрессантов, препарат усиливает обратный захват серотонина пресинаптической мембраной как после однократного, так и после повторного приема, причем данный эффект не сопровождается изменением параметров постсинаптических серотониновых рецепторов и нейромедиации. Тианептин практически не оказывает прямого влияния на норадренергическую и дофаминергическую системы, не взаимодействует с Н1-гистаминовыми рецепторами.

Имеющийся клинический опыт применения тианептина показывает, что он является эффективным препаратом для лечения различных депрессий, депрессивных состояний у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, хроническим алкоголизмом; тианептин способен подавлять патологическое влечение к алкоголю. Выявлена терапевтическая эффективность тианептина при хроническом

гепатите, у больных героиновой наркоманией, хотя эти данные предварительные [2, 4, 17].

В мультицентровом исследовании, проведенном российскими специалистами, установлено, что тианептин обладает тимоаналептическим, анксиолитическим и активирующим свойствами, т.е. является антидепрессантом сбалансированного действия. Эффективным лечение было у 70,4% больных; у 58% пациентов наступила ремиссия. Отмечена хорошая переносимость препарата с редкостью и незначительной выраженностью побочных явлений [7]. Отличная антидепрессивная эффективность тианептина показана на материале 1348 пациентов, где показатель тяжести депрессии уменьшился на 55% [22]. На другом материале из 207 наблюдений [26] показано уменьшение тяжести депрессии на 57%. Применение тианептина оказывается двояко эффективным: снижая депрессивные проявления он уменьшает одновременно выраженность тревоги на 50% [10], оказывает достоверное анксиолитическое действие без седации [13].

Cassano G.B. et al. (1996) и Costa e Silva J.A. et al. (1997) показали, что эффективность антидепрессивного действия тианептина не уступает имипрамину, даже у больных с тяжелой депрессией [12, 16]. Снижение симптомов депрессии и симптомов тревожности начинает выявляться уже с 7-го дня терапии [19]. Показана высокая эффективность тианептина при проведении монотерапии у 91% больных (58 набл.), в остальных случаях оказалась эффективной комплексная психофармакотерапия с применением неулептила, сонапакса, клопиксола, финлепсина, гипнотиков [3].

К преимуществам тианептина при проведении длительной поддерживающей терапии следует отнести: сочетание антидепрессивного и анксиолитического эффектов; прекрасную переносимость препарата; отсутствие седации и сонливости в дневное время; отсутствие отрицательного влияния на работоспособность и возможность сосредоточения; простоту подбора дозировки и удобство приема препарата; возможность сочетания с лекарственными препаратами других фармакологических групп; отсутствие нежелательных побочных эффектов и привыкания, особенно у больных с соматическими заболеваниями [2, 14, 21]. Ivernizzi et al. (1994) показали, что тианептин лучше переносится и вызывает статистически достоверно меньшее количество соматических жалоб по сравнению с амитриптилином [19].

Материалы и методы

Целью данного исследования было изучение клинических свойств тианептина при депрессивных расстройствах у больных, обращающихся в центр психического здоровья "Стресс". Перед нами стояла задача оценить эффективность тианептина при лечении больных с депрессивными расстройствами. В исследование включали больных с различными психическими заболеваниями, обнаруживающих ведущую депрессивную симптоматику, мужчин и женщин старше 18 лет. Из исследования исключались больные с острыми психотическими состояниями, а также с активной соматической патологией. Вместе с тем, в исследование мы включали больных с указаниями на наличие в анамнезе и в период исследования соматических заболеваний с целью определения эффективности и переносимости тианептина при физических недомоганиях, наличие которых создает сложные проблемы при терапии классическими антидепрессантами.

Для оценки состояния больных мы использовали клинико-психопатологический метод, опросник HAM-D (17-пунктная шкала оценки депрессии Гамильтона), опросник Hopkins и шкалу SCL-90.

Тианептин назначался в качестве единственного антидепрессивного препарата (т.е. в качестве монотерапии); при необходимости для купирования выраженной тревоги, идеаторных нарушений или стойких диссомнических расстройств мы применяли препараты других групп — нейролептики, транквилизаторы, снотворные. Исследование проводилось открытым методом. Тианептин назначали в стандартной дозе 12,5 мг 3 раза в сутки. В редких случаях применялись дозы на 12,5 мг больше или меньше стандартной дозировки. Длительность активного наблюдения каждого больного составила 4 недели (28 дней). Состояние пациентов оценивали до начала приема тианептина (0-й день терапии), эффективность лечения оценивали на 14-й и 28-й дни терапии. В некоторых случаях клиническая оценка проводилась спустя 2 мес. от начала терапии.

Эффект проводимой терапии признавали хорошим, если отмечалось отчетливое объективное и субъективное клиническое улучшение психического состояния пациентов, суммарный балл по HAM-D снижался до уровня ниже 14 баллов, по опроснику Hopkins уровни депрессии и тревоги снижались ниже 1 балла, а патологически выраженные параметры SCL-90 снижались ниже 2 баллов.

В настоящее исследование нами было вовлечено изначально 60 пациентов, из которых 7 пациентов отказались от терапии по разным причинам: ввиду отсутствия видимого эффекта в течение первой недели (2 пациента), появления выраженной слабости и сонливости (3 пациента), нарушения координации движений (2 пациента). В двух случаях терапия была прервана врачом ввиду возникновения гипоманиакального состояния в течение 1 недели. Остальные пациенты (51 чел.) продолжали прием препарата и обследовались на 14-й день, из них 30 пациентов были обследованы на 28-й день терапии. Оставшиеся 21 чел. выбыли из обследования по разным причинам — не явились в назначенный врачом срок на повторное обследование; ввиду хорошего самочувствия самовольно прекратили прием препарата; не смогли своевременно приобрести препарат из-за финансовых проблем.

Клиническая симптоматика определялась расстройствами тревожно-депрессивного, астенодепрессивного, обсессивно-фобического и ипохондрического типов в рамках органических (аффективных) расстройств настроения (F06.32) — 8 чел., 26,7% пациентов; рекуррентных депрессивных расстройств (F33) — 6 чел., 20% пациентов; специфических расстройств личности (F60.3) — 6 чел., 20%; хронических изменений личности (F62.1) — 5 чел., 16,7% пациентов; хронических (аффективных) расстройств настроения (F34.0; F34.1) — 3 чел. (10% пациентов) и невротических расстройств (F41.2; F48.0) — 2 чел. (6,7% пациентов).

Среди обследованных были 21 женщина (70%) и 9 мужчин (30%) в возрасте от 18 до 74 лет. Средний возраст больных составлял 45,07±2,75 года. По возрастным периодам пациенты были представлены следующим образом: до 30 лет — 5 пациентов (16,7%), 31—40 лет — 9 пациентов (30%), 41—50 лет — 4 пациента (13,3%), 51—60 лет — 6 пациентов (20%), 61—70 лет — 4 пациента (13,3%) и и старше 71 года — 2 пациента (6,7%). До начала исследования все больные принимали психотропные препараты — антидепрессанты, транквилизаторы и нейролептики в той или иной комбинации и дозировках. У 22 больных (73,3%) отмечались разной степени выраженности побочные эффекты предшествующей психофармакотерапии.

У 15 больных (50%) была выявлена депрессия тяжелой степени (26 и более баллов по HAM-D), у 12 больных (40%) — умеренной степени (18—25 баллов) и у 3 больных (10%) — легкой степени (14—17 баллов). Общий средний балл по HAM-D в начале терапии был равен 23,3±0,81 (на уровне умеренной депрессии). По опроснику Hopkins признаки депрессии (1 и более баллов) были выявлены у 25 больных (86,3%), признаки тревоги — у 20 больных (66,7%), при этом у 18 пациентов (60%) признаки депрессии и тревоги сочетались (табл. 1 и 2). 11 больных (36,7%) отметили в анамнезе суицидальные тенденции чаще всего в виде намерений и

Таблица 1

Распределение больных по степени выраженности депрессии и их динамика в течение терапии тианептином по опроснику HAM-D

Степень выраженности депрессии	Сроки обследования пациентов (дни)					
	0		14		28	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
Легкая	3	10	8	26,7	9	30
Умеренная	12	40	15	50	0	0
Тяжелая	15	50	0	0	0	0
Отсутствие	0	0	7	23,3	21	70
Итого	30	100	30	100	30	100

Таблица 2

Распределение больных по степени выраженности депрессии и тревоги и их динамика в течение терапии тианептином по опроснику Hopkins

Параметры		Сроки обследования пациентов (дни)					
		0		14		28	
		Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
Тревога	Наличие	20	66,7	4	13,3	3	10
	Отсутствие	10	33,3	26	86,7	27	90
	Всего	30	100	30	100	30	100
Депрессия	Наличие	25	83,3	10	33,3	5	16,7
	Отсутствие	5	16,7	20	66,7	25	83,3
	Всего	30	100	30	100	30	100

мыслей. Средний балл по HAM-D у пациентов с суицидальными тенденциями был выше, чем в среднем по группе и составлял 25,1 балла: у 8 пациентов уровень депрессии до начала терапии был выше 26 баллов, что говорит о большей выраженности депрессии у больных с суицидальными тенденциями. Данные обрабатывались при помощи статистических параметрических или непараметрических критериев.

Результаты

В процессе лечения тианептином были выявлены положительные изменения по HAM-D. Как следует из табл. 1, на фоне терапии отмечалась положительная динамика в распределении пациентов по степени выраженности депрессии. На 28-й день терапии тианептином тяжелая депрессия не отмечалась ни у одного больного, депрессия вообще отсутствовала у 21 больного (70%), в три раза увеличилось число пациентов с легкой депрессией (9 чел., 30%). По опроснику Hopkins на 14-й день терапии депрессия выявлялась уже у 10 пациентов (33,3%), а на 28-й день — у 5 (16,7%). Что касается тревоги, то на 14-й день она выявлялась у 4 пациентов (13,3%), а на 28-й день — у 3 (10%). Таким образом, по опроснику HAM-D на 28-й день терапии полностью избавились от депрессии 21 пациент (70%), а по опроснику Hopkins депрессия отсутствовала у 25 пациентов (83,3%) и тревога — у 27 пациентов (90%). Терапия тианептином привела к существенным изменениям в выраженности депрессии и тревоги по опросникам HAM-D и Hopkins (табл. 3).

Так, выраженность депрессии по HAM-D снизилась на 14-й день на 31% (16,1 балла), а к концу обследования (на 28-й день) — на 55,4% (10,4 балла; $p \le 0,1$). Позитивная терапевтическая динамика в выраженности депрессивных и тревожных расстройств выявились и по опроснику Hopkins. По сравнению с исходным уровнем депрессия снизилась с 1,4 балла до 0,9 баллов на 14-й день терапии (снижение на 35,7%; $p \le 0,05$) и 0,6 баллов на 28-й день (снижение на 33,3%; $p \le 0,001$). В целом снижение выраженности депрессии составило 57,1 %. Такой же динамике подверглась тревожная симптоматика: в сравнении с исходным уровнем тревога снизилась с 1,1 балла до 0,7 баллов на 14-й день (снижение на 36,4%; $p \le 0,1$) и 0,5 баллов на 28-й день (снижение на 28,6%; $p \le 0,05$). Данные по всем параметрам представлены в табл. 3.

Исходя из бытующего среди специалистов мнения о большей эффективности тианептина в позднем возрасте, мы провели сравнения по отдельным возрастным группам (табл. 4). Была выявлена высокая эффективность препарата по всем трем возрастным группам (снижение выраженности депрессии свыше 50%), однако в возрастной группе "61 и старше лет" выраженность депрессии снизилась на 72,2%.

Выявляется позитивная динамика также у пациентов с суицидальными тенденциями. Как следует из табл. 5, у этой группы пациентов при сохранности общей тенденции в регрессии показателей депрессии по HAM-D выявляется более высокий уровень депрессии, чем во всей группе в целом. При этом общая терапевтическая эффективность в этой группе оказалась сопоставимой с общей группе — 54,6 и 55,4% соответственно. Наиболее глубокой оказалась депрессия в возрастном периоде до 40 лет — 25,7 балла по HAM-D. Интересно заметить, что наиболее высокие показатели регрессии патологических параметров по SCL-90 — на 91,7%, были выявлены именно у больных с суицидальными тенденциями (табл. 8).

Опросник Гамильтона кроме оценки общетерапевтического действия препарата позволяет оценить также спектр антидепрессивной активности тианептина. Динамика показателей представлена в табл. 6. Особенности спектра антидепрессивной активности тианептина определялись по изменению суммарного балла соответствующих групп факторов HAM-D: тимолептическое действие антидепрессанта определяют признаки 1, 2, 3; стимулирующее — 7, 8, "седативные" признаки — 9 и 10. Как видно из табл. 3, общее терапевтическое действие препарата нарастает постепенно и уже к концу 28-го дня терапии находится на уровне нормы. Аналогичные тенденции отмечаются и при анализе динамики тимолептического, стимулирующего и седативного компонентов клинического действия тианептина, что свидетельствует об относительно рав-

Таблица 3

Динамика депрессивных и тревожных нарушений по данным опросников Hopkins и HAM-D

Параметры	Сроки обследования пациентов (дни)					Общее снижение, %
	0	14		28		
	Балл	Балл	Снижение, %	Балл	Снижение, %	
Депрессия по HAM-D	23,3±0,81	16,13±0,98*	31	10,4±0,78*	35,4	55,4
Тревога по Hopkins	1,09±0,13*	0,7±0,08*	36,4	0,51±0,06**	28,6	54,5
Депрессия по Hopkins	1,38±0,25**	0,89±0,11**	35,7	0,57±0,07****	33,3	57,1
Примечание. * — p≤0,1; ** — p≤0,05; *** — p≤0,01; **** — p≤0,001						

Таблица 4

Динамика уровня депрессии по HAM-D по возрастным группам

Возрастной период	Количество больных, чел.	Уровень депрессии на разных этапах обследования и ее динамика (дни)					Общее снижение, %
		0	14		28		
		Балл	Балл	Снижение, %	Балл	Снижение, %	
До 40 лет	13	23,2	17,4	31	11,2	35,6	51,7
41—60 лет	11	24,8	18,1	27,0	12,1	33,1	51,2
61 год и старше	6	20,5	9,8	52,2	5,7	41,8	72,2
Итого	30	23,3	16,1	31	10,4	35,4	55,4

Таблица 5

Динамика выраженности депрессии у больных с суицидальными тенденциями в разных возрастных группах по HAM-D

Возрастной период	Количество больных	Уровень депрессии на разных этапах обследования и ее динамика (дни)					Общее снижение, %
		0	14		28		
		Балл	Балл	Снижение, %	Балл	Снижение, %	
До 40 лет	7	25,7	19,6	23,7	11,3	42,3	56
41—60 лет	3	24,7	18	27,1	13,7	23,9	44,5
61 год и старше	1	22	14	36,4	5	64,3	77,3
Итого	11	25,1	18,6	25,9	11,4	38,7	54,6

Таблица 6

Основные показатели терапевтического действия тианептина по HAM-D

Действие препарата	Сроки обследования пациентов (дни)					Общее снижение, %
	0	14		28		
	Балл	Балл	Снижение, %	Балл	Снижение, %	
Общетерапевтическое	23,3	16,1	31	10,4	35,4	55,4
Тимолептическое	2,7	0,4	85,2	0,2	50	92,6
Стимулирующее	2,5	1,0	58	0,8	23,8	68
Седативное	2,1	0,7	66,7	0,45	35,7	78,6

номерной выраженности всех трех компонентов. Наиболее рано проявляется тимолептическое действие и на 14-й день отмечается улучшение на 85,2%, седативное действие составляет 66,7%; стимулирующее действие препарата уступает выше отмеченным составляющим антидепрессивного спектра и составляет 58%. В течение последующих двух недель приема тианептина данная тенденция сохраняется, хотя и менее выражено (соответственно 50, 35,7 и 23,8%). Как видно из таблицы, снижение баллов, свидетельствующих об общем терапевтическом эффекте тианептина, в течение 28 дней терапии составило 55,4%. Наиболее выраженными оказались тимолептический и седативный компоненты тианептина: степень редукции расстройств для тимолептической составляющей на 28-й день терапии была 92,6%, для седативной составляющей — 78,6%. Снижение по стимулирующей компоненте антидепрессивного спектра составило 68%.

У обследованных нами больных были выявлены изменения на уровне патологических по некоторым основным и дополнительным параметрам SCL-90 — соматизация, обсессивно-компульсивные расстройства, депрессия, тревога, плохой сон и другие. Частота выявляемости этих параметров в обследованной группе и их динамика показана в табл. 7.

Как следует из табл. 7, терапия тианептином привела к значительному (неоднократному) снижению частоты параметров SCL-90 патологического уровня. Так, если до начала исследования депрессия и обсессивно-компульсивные расстройства выявлялись у 23 пациентов соответственно, то на 28-й день терапии депрессия отмечалась всего у 3 пациентов, обсессивно-компульсивные расстройства — у 5; тревога — соответственно у 16 и 3 больных; соматизация — у 20 и 4 больных и т.д. Кроме уменьшения частоты встречаемости того или иного признака, терапия тианептином привела к

Таблица 7

Частота выявляемости патологических параметров по SCL-90

Параметр	Сроки обследования пациентов (дни)					
	0		14		28	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Соматизация	20	66,7	9	30,0	4	13,3
Обсессивно-компульсивные расстройства	23	76,7	9	30,0	5	16,7
Депрессия	23	76,7	12	40,0	3	10,0
Тревога	16	53,3	7	23,3	3	10,0
Плохой сон	20	66,7	6	20,0	2	6,7
Трудности засыпания	20	66,7	8	26,7	3	10,0
Беспокойный сон	21	70,0	7	23,3	3	10,0
Суицидальные мысли	7	23,3	1	3,3,	0	0

Таблица 8

Динамика выраженности некоторых параметров SCL-90 у больных депрессивными расстройствами

Параметр	Сроки обследования пациентов (дни)							Общее снижение, %
	0	14			28			
	Балл (M±m)	Балл (M±m)	Снижение		Балл (M±m)	Снижение		
			Балл (M)	%		Балл (M)	%	
Соматизация	2,1±0,59	1,5±0,46*	0,6	28,6	0,88±027**	0,62	41,3	58,1
ОКР	2,2±0,41	1,7±0,37	0,5	22,7	1,03±0,29	0,67	39,4	53,2
Депрессия	2,4±0,36	1,8±0,46**	0,6	25,0	0,96±0,23*	0,84	46,7	60,0
Тревога	2,0±0,45	1,5±0,37	0,5	25,0	0,86±0,28*	0,64	42,7	57,0
Плохой сон	2,5±1,36	1,1±1,64****	1,4	56,0	0,37±0,45***	0,73	66,4	85,2
Трудности засыпания	2,6±1,43	1,0±1,69	1,6	61,5	0,27±0,34****	0,73	73,0	89,6
Беспокойный сон	2,6±1,70	1,2±1,40	1,4	53,8	0,27±0,27	0,93	77,5	89,6
Суицидальные мысли	2,4±2,10	1,1±1,44	1,3	54,2	0,20±0,23	0,9	81,8	91,7
Примечание. ОКР — обсессивно-компульсивные расстройства; * p≤0,1; ** p≤0,05; *** p≤0,01; **** p≤0,001								

значительному снижению уровня выраженности этих параметров. По всем патологическим параметрам SCL-90 отмечается постепенное и неуклонное снижение степени их выраженности. Практически по всем основным параметрам в течение первых двух недель наблюдалось менее интенсивное снижение по сравнению с дополнительными параметрами. А в течение последующих двух недель динамика основных параметров была более интенсивной (p≤0,1). Показатели депрессии и тревоги продолжали снижаться по нарастающей: если снижение на 14-й день по сравнению с исходным уровнем составило для депрессии и тревоги по 25%, то на 28-й день терапии составило достоверно соответственно 46,7 и 42,7% (p≤0,1) (табл. 8). Общее снижение в течение 28 дней терапии составило 60,0% (p≤0,1) для депрессии и 57% для тревоги. Особенно заметная динамика отмечена по дополнительным параметрам SCL-90, характеризующим разные аспекты процесса сна и суицидальные мысли. Важно заметить, что уже спустя 2 недели ни один из параметров не находился на патологическом уровне (2 и более баллов).

Побочные эффекты были выявлены у 12 больных (40%), однако в ходе первых 7—10 дней терапии они во всех случаях регрессировали без дополнительных вмешательств. Отмечались небольшая сонливость, вялость и общая слабость.

Заключение

К моменту завершения исследования антидепрессивная терапия была расценена как эффективная у 21 из 30 пациентов, что составило 70%. Еще у 9 пациентов (30%) депрессия была на уровне легкой (по HAM-D). По опроснику Hopkins, к концу терапии депрессия не выявлялась у 25 больных (83,3%), а признаков тревоги не проявляли 27 больных (90%). Тианептин снизил выраженность депрессивных (на 55,4% по HAM-D, на 60% по SCL-90 и на 57,1% по Hopkins) и тревожных (на 54,5% по Hopkins и на 57% по SCL-90) расстройств. Следует особо подчеркнуть высокую эффективность тианептина у больных с депрессивной симптоматикой тяжелой степени, в том числе у больных с суицидальными тенденциями. Можно говорить об эффективности тианептина у больных с суицидальными проявлениями, хотя этот аспект терапии требует более целенаправленного исследования. Наше исследование показало высокую эффективность препарата у больных различных возрастных групп.

Клинически уже в первую неделю лечения тианептином у больных было отмечено снижение напряженности, ослабление тоски и чувства тяжести "на сердце" и в груди, снижение чувства безнадежности и безысходности. Пациенты становились активнее, более охотно беседовали с врачом, говорили о "заметном спокойствии". В течение первых 14 дней улучшались расстройства сна: стали легче засыпать, сон стал более спокойным, ночной сон стал более длительным и непрерывным, улучшился аппетит, постепенно возвращался интерес к привычному кругу занятий. К 28-му дню эта тенденция не только сохранялась, но и нарастала. Отмеченные клинические наблюдения подтверждаются динамикой соответствующих параметров SCL-90.

При оценке динамики суммарного балла по HAM-D было выявлено статистически значимое его изменение к 14-му дню приема тианептина. Снижение суммарного балла продолжалось вплоть до конца срока наблюдения (т.е. до 28-го дня терапии). Мы имеем сведения о 12 из 21 пациен-

тов, выпавших из обследования по выше отмеченным причинам, которые подтверждают целесообразность более длительного применения препарата. Обращает на себя внимание отмечаемые многими пациентами состояния "внутреннего комфорта"; многие из них отмечают, что "не чувствуют по себе никаких симптомов приема антидепрессанта".

Полученные нами данные в отношении тианептина можно рассматривать как этапные, поскольку исследование проводилось на достаточно ограниченном клиническом материале (30 набл.) и всего в течение 28 дней. Но, несмотря на это, полученные данные свидетельствуют о клинической эффективности тианептина. Исследование показало, что тианептин является высокоэффективным средством в отношении депрессивных расстройств. Причем, как легких, так и тяжелых. Использование стандартной дозы в 37,5 мг/с вызывает постепенную редукцию психопатологической симптоматики и не требует дальнейшего увеличения дозы, что позволяет избежать возникновения побочных эффектов и, более того, рекомендовать препарат для применения в амбулаторной практике. В ряде случаев (8 набл., 26,7%) клинический эффект достигался и меньшими дозами (до 25 мг/с). Тианептин также обладает более выраженным тимолептическим и седативным, а также несколько менее выраженным стимулирующим действием. Это позволяет относить его к "сбалансированным" антидепрессантам, причем тимолептическое действие препарата опережает седативное действие, а стимулирующее действие уступает и седативному и тимолептическому действию. Препарат хорошо переносится больными; побочные эффекты коаксила ограничиваются легкими симптомами, не требующими лекарственной коррекции, и препарат может быть рекомедован для эффективной терапии депрессивных расстройств.

Список литературы

1. Дробижев М.Ю. Лечение депрессий в общесоматической сети // Психиатр. Психофармакотер. — 2003. — Т. 5, №5 (интернет-журнал).
2. Иванец Н.Н., Анохина И.П. Коаксил в наркологической практике // Психиатрия психофармакотер. — 1999. — Т. 3, №3 (интернет-журнал).
3. Кинкулькина М.А. Поддерживающая терапия больных хроническим алкоголизмом: опыт длительного применения коаксила // Психиатр. Психофармакотер. — 2003. — Т. 5, №4 (интернет-журнал).
4. Кинкулькина М.А., Морозов А.О. Депрессии при противовирусной терапии хронических гепатитов: опыт применения коаксила // Психиатр. Психофармакотер. — 2003. — Т. 5, №5 (интернет-журнал).
5. Лопухов И. Г. Сравнительная клиническая оценка антидепрессивной активности флуоксетина и флувоксамина // Журн. неврол. психиатр. — 1997. — Т. 97, №4. — С. 53—57.
6. Мосолов С. Н. Применение современных антидепрессантов в терапии депрессий // Consilium Medicum: психиатрия и психофармакотерапия — 2000. — Т. 1, №1 (интернет-журнал).
7. Мосолов С.Н., Аведисова А.С., Вертоградова О.П. и др. Клиническая эффективность и переносимость тианептина при депрессии (открытое российское мультицентровое исследование) // Журн. неврол. психиатр. — 2003. — Т. 103, №8. — С. 29—34.
8. Пантелеева Г.П., Абрамова Л.И., Коренев А.Н. Ингибиторы обратного захвата серотонина в лечении разных типов эндогенных депрессий // Ж. неврол. психиатр. — 2000. — Т. 100, №3. — С. 36—41.
9. Сукиасян С.Г. Соматизированные психические нарушения (клиническая концепция развития). — Ереван, 1996. — 218 с.
10. Alby J.M., Ferreri M., Cabane J. Efficacy of tianeptine (Coaxil) in the treatment of major depression and dysthimia with somatic complains. Comparative trial versus fluoxetine // Ann. Psychiatry — 1993. — Vol. 8. — P. 136—144.
11. Ballenger J.C., Davidson J.R.T., Lechibier Y. et. al. Consensus statement update on posttraumatic stress disorder from the international consensus group on depression and anxiety // J. Clin. Psychiatry — 2001 — Vol. 62. — P. 24—30.
12. Cassano G.B., Neinze G., Loo H. et. al. A double-blind comparasion of tianeptine, imipramine and placebo in the treatment of major depressive episodes // Eur. Psychiatry — 1996. — Vol. 11. — P. 254—259.
13. Chaby L., Grinsztein A., Weitzman J.J. Anxiodepressive disorders in menopausal and premenopausal women // Presse Med. — 1993. — Vol. 22. — P. 1133—1138.
14. Chapuy P., Cuny G., Delomier Y. et. al. One-year open study of tianeptine in depression // Med. Press. — 1991. — Vol. 20. — P. 1844—1852.
15. Clancy J., Noyes R., Hoenh P., Symen D.J. Secondary depression in anxiety neurosis // J.Nerv.Ment.Dis. — 1979. — Vol. 167. — P. 846—850.
16. Costa e Silva J.A., Ruschel S., Gaetano D. et al. Placebo-controlled study of tianeptine in major depressive episodes // Neuropsychobiol. — 1997. — Vol. 35. — P. 24—29.
17. Denollet J., Brutsauer DL. Personality, disease severity, and the risk of long-term cardiac events in patients with a decreased ejection fraction after myocardial infarction // Circulation. — 1998. — Vol. 97. — P. 167—173.
18. Dilling H., Weyers S., Castell R. Psychische Erkrankungen in der Bevolkerung. — Enke Verlag Stuttgart, 1984. — 121S.
19. Ivernizzi G., Aguglia E., Bertolini A. et. al // Neuropsychol. — 1994. — Vol. 30. — P. 85—93.
20. Lewis L., Rapaport M. H. Economics of depression and cost-benefit comparisons of selective serotonin inhibitors and tricyclic antidepssants // Depression. — 1994—1995. — Vol. 2. — P. 173—177.
21. Mocquard M.T., Proust L., Deslandes. et. al. Identification of the enzymes involved in the primary metabolic pathways of tianeptine using in vitro models // ECNP Conference proceedings, Paris — 1998.
22. Olie J.P., Poirier M.F. A meta-analysis of tianeptine versus SSRIs in depression // World J. Biol. Psychiatry. — 2001. — Vol. 2 (Suppl. 1). — P. 342.
23. Partid A. et al. Are there differential effects of fluoxetin in retarded/blunted affect versus agitated/anxious depressives? A clinical study // Eur. Psychiatry — 1997. — Vol. 12. — P. 21—27.
24. Sechter D., Troy S. Double blind randomized comparative study of sertraline and fluoxetine in depressive out-patients. Posterbook. — 1997. Zaventem: Pfizer Inc. — 1998. — Vol. 5.
25. Simonsick E.M., Wallance R.B., Plazer D.G., Berkman L.F. Depressive symptomatology and hypertension-associated morbidity and mortality in older adults // Psychosom. Med. — 1995. — Vol. 57. — P. 427—435.
26. Szadoczky E., Furedi J., Efficacy and acceptability of tianeptine and sertraline in acute treatment phase of depression // Neuropsychopharmacol. Hung. — 2000. — Vol. 11. — P. 171—177.

Efficacy of tianeptine in the treatment of depressive disorders

SUKIASYAN S.H., MANASYAN N.G., BABAKHANYAN A.A., MARGARYAN S.P., HARUTHYUNYAN G.S., KALASHYAN A.S.

Mental Health Center Stress", Yerevan, Armenia

The main objective of this study was to assess tianeptine clinical efficacy in the treatment of patients with depressive disorders. Clinical psychopathological and psychological methods used to evaluate patients' condition included HAM-D (17 item Hamilton Depression Rating Scale), Hopkins Scale and SCL-90 (Symptoms Checklist). Patients were examined trice: before the treatment (60 patients), and on days 14 and 28 (30 patients). At the end of treatment with tianeptine, it was effective in 21 of 30 patients (70%). In other 9 patients final examination revealed moderate depression (HAM-D). According to Hopkins Scale, 25 patients (83,3%) had no depressive symptoms, and 27 patients (90%) had no anxiety after a 4-week therapy. Tianeptine reduced depressive symptoms (by 55,4%, HAM-D, 60%, SCL-90 and 57,1%, Hopkins Scale), as well as reduced anxiety (by 54,5% Hopkins Scale, and 57% SCL-90). Special attention must be given to high efficacy of tianeptine in patients with severe depression, including those with suicidal tendencies. The results of our study show high efficacy of tianeptine in all age groups. These data also show that tianeptine has more pronounced thymoleptical (than sedative) and stimulating actions, allowing to consider thos well-tolerated drug as a balanced" antidepressant.

***Key words**: tianepin, depression, therapy, psychological scales*

Современная биологическая психиатрия: проблемы и перспективы

НУЦА Н.А., КАЛУЕВ А.В.

Центр физиолого-биохимических проблем, Киев, Украина

В настоящей статье рассматриваются актуальные проблемы биологической психиатрии, получившие освещение в ходе Всемирного конгресса по биологической психиатрии (Австрия, Вена, 2005 г). Рассматриваются медико-социальное значение, коморбидность и существующие экспериментальные модели ряда важных расстройств ЦНС.

***Ключевые слова**: биологическая психиатрия, психозы, невротические расстройства, суицид, эпилепсия, аутизм, синдром Туретта, расстройства сна, расстройства пищевого поведения, экспериментальные модели*

Введение

Биологическая психиатрия — современная биомедицинская наука, связанная с изучением маркеров и механизмов патогенеза психических заболеваний, их ремиссий и основ терапии на основе использования достижений и методов естественных наук — физиологии, генетики, биохимии, биофизики, нейроэтологии и др. Прошедший в 2005 г. в Вене (Австрия) Всемирный конгресс по биологической психиатрии, проводимый каждые 5 лет, определил наиболее актуальные задачи, стоящие сегодня перед этой динамичной биомедицинской наукой. По приглашению Оргкомитета конгресса, в его работе принял участие ряд членов Российского общества биопсихиатрии. Анализ тематических специализированных научных симпозиумов конгресса в полной мере представляет собой "срез" тех направлений, по которым проводятся наиболее важные исследования в данной области. Различным аспектам аффективных расстройств и их терапии был посвящен 31 симпозиум, психотическим расстройствам — 30, функциональному картированию мозга — 8, нейродегенеративным расстройствам — 7, тревожным расстройствам — 6, наркомании и нейрохимии — по 5 симпозиумов, психиатрической генетике — 4, расстройствам пищевого поведения и нейроиммунологии — по 3 симпозиума, сну и эпилепсии — по 2 симпозиума, суициду и нейропластичности — по 1 симпозиуму конгресса. В настоящей статье будет сделан краткий обзор некоторых перспективных направлений в современной биологической психиатрии, получивших широкое освещение в ходе работы Конгресса.

По данным ВОЗ, **самоубийства** составляют около 2% от общей смертности населения планеты, в развитых странах занимая 10-е место среди причин смертности [71]. Около 90% суицидов связано с той или иной патологией мозга [71, 115]. Суицидальное поведение является сложным заболеванием мозга, в значительной степени зависящее от взаимодействия генетических факторов риска, нейрохимического (дис)баланса и факторов среды [115]. Суицид носит выраженный "дискриминирующий" характер по половому (мужчины в 4 раза чаще) и расовому (белые вдвое чаще афроамериканцев) признакам [71]. Для понимания патогенеза суицида важно отметить его выраженную стресс-зависимую природу [109, 110] и чрезвычайную коморбидность с другими расстройствами психики, прежде всего — депрессией (порядка 60%), а также шизофренией, алкоголизмом, наркоманией и др. [71, 115] (табл. 1). Риск суицида возрастал в 10 раз при шизофрении и в 50 раз — при анорексии. Мысли о суициде посещают большинство депрессивных больных, и около 15% из них совершают самоубийства (часто путем принятия летальных доз антидепрессантов) [58, 110]. В настоящее время отсутствуют эффективные антисуицидальные препараты избирательного действия [109], неизвестны генетические маркеры суицида, его нейроанатомический субстрат, а также не существует признанных валидных экспериментальных моделей суицида (табл. 2). Хотя суицид как синдром феноменологически отсутствует у животных, тем не менее, следует подчеркнуть, что собственно гомологичность поведения не является необходимостью для создания экспериментальных моделей психопатологии. Поэтому, например, появление уже первого специфического антисуицидального препарата может, на наш взгляд, привести к созданию экспериментальных моделей, позволяющих детектировать вещества антисуицидального действия.

Психотические расстройства и, прежде всего, **шизофрения** представляют серьезную проблему, осложненную неясной этиологией и сложностью клинической диагностики [4, 6, 31, 41, 48, 84]. Шизофрения встречается примерно у 1% вне зависимости от страны происхождения. Первые симптомы шизофрении легко снимаются антипсихотиками, однако вскоре рецидивируют у 80—90% пациентов. Важным аспектом патогенеза шизофрении является ее продромальный характер — то обстоятельство, что заболевание начинается задолго до того, как появляются первые психотические симптомы [104]. Возможным терапевтическим сценарием в данном случае может явиться использование более специфических антипсихотических препаратов "продромального действия" (особенно тех, которые влияют на когнитивный домен заболевания). В настоящее время разрабатываются новые экспериментальные модели продромальной стадии шизофрении (в частности, основанные на фенаминовой сенситизации) [104]. В перспективе, такие модели могут позволить селективный скрининг психотропных препаратов и выявление эффективных антипсихотиков продромального действия, своевременное применение которых может заблокировать или затормозить "развертывание" патогенеза у человека. Другой аспект данной проблемы — необходимость моделирования широкого спектра симптомов шизофрении, в том числе эмоционально-волевого и когнитивного спектра [41] — ранее уже рассматривался на страницах журнала "Нейронауки" [6]. Чувствительность паттернов

груминга к фенциклидину [10] открывает перспективы использования разработанного нами алгоритма анализа груминга [53] в области моделирования поведенческих симптомов шизофрении. Еще одно важное направление исследований в данной области — моделирование генетической природы шизофрении с использованием трансгенных и нокаутных животных, прежде всего с выраженными дисфункциями дофаминергической и глутаматергической систем [31, 48, 84].

Помимо изучения психотических расстройств, важной областью биологической психиатрии является исследование **невротических и аффективных расстройств ЦНС**. **Тревога** представляет собой серьезное расстройство психики [2, 46], по разным данным распространенное у 30—40% населения планеты. Это — многомерное системное заболевание ЦНС, включающее когнитивный, аффективный, соматический (физиологический), поведенческий, личностный и ситуационный компоненты [1, 19]. Помимо ряда других расстройств ЦНС, тревога демонстрирует высокую коморбидность с шизофренией (порядка 60% больных-шизофреников демонстрирует тревогу) [46], подчеркивая важную роль стрессогенеза в развитии психотических расстройств мозга.

Депрессия — еще одно широко распространенное стрессорное заболевание ЦНС [2, 48, 50, 111]. По данным ВОЗ, депрессия встречается более чем у 120 млн чел., и является четвертым по тяжести и последствиям заболеванием в мире. Ожидается, что к 2020 г. депрессия станет вторым (после ишемии) по значению заболеванием в мире. Тревога и депрессия — чрезвычайно гетерогенные и трудно диагностируемые патологии, подтипы которых взаимодействуют в рамках одной патологии и между собой как у человека, так и у животных [22, 27]. Несмотря на существенные различия в симптомах, многие клинические признаки тревоги и депрессии весьма сходны. Среди всех 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. Проблема особенно усугубляется у лиц пожилого возраста [19, 22]. Кроме нейрофизиологических патогенных механизмов, подобное перекрывание патогенеза имеет под собой и генетическую основу — общий генетический фактор тревоги и депрессии.

В настоящее время обсуждаются различные механизмы, "сопрягающие" тревожный и депрессивный патогенез ЦНС в рамках единого патогенетического процесса. Наиболее вероятным механизмом является нарушение центральных ГАМК- и кортиколиберинергических механизмов, играющих важную роль в патогенезе как тревоги, так и депрессии [26, 27, 51, 62]. Кроме депрессии, патологии ГАМК-А рецепторов могут быть также одним из механизмов патогенеза эпилепсии, наркомании и алкоголизма, когнитивных дисфункций и др. [2, 61, 76, 117], также обеспечивая нейробиологический субстрат их высокой коморбидности. Сайты связывания нейростероидных гормонов на ГАМК-А рецепторах, модулирующие активность рецептора, позволяют говорить о стероидной модуляции ГАМК-ергической системы, подтвержденной в клинике и в экспериментальных моделях тревожности и депрессии, а также способной объяснить хорошо известные половые различия в распространенности и протекании данных расстройств ЦНС [114]. Весомый вклад в интегральный характер патогенеза тревоги и депрессии как в клинике, так и в экспериментальных моделях может также вносить центральная серотонинергическая система, нарушения которой (на уровне медиаторов, рецепторов и транспортера) кроме тревожно-депрессивного поведения могут обусловливать ряд дополнительных симптомов [38, 83]. В целом, современная биологическая психиатрия достигла значительных успехов в области экспериментального моделирования тревожности и депрессии [3, 18, 52, 106]. За последнее время появляется большое количество работ, где поведенческие корреляты сопоставляются с биохимическими, нейрохимическими, нейрофизиологическими и нейрогенетическими изменениями [1—3, 29, 37]. С этой точки зрения фундаментальный интерес представляют работы по моделированию на животных [20, 39, 40, 43, 55] феномена коморбидности тревожности и вестибулярных дисфункций [11—14, 36, 85], а также их коррекции при помощи препаратов-антидепрессантов (с возможным анксиолитическим компонентом) у животных [113] и человека [86, 96].

Синдром Туретта (СТ, tic convulsif) является одним из наиболее интересных феноменов в психиатрии, интерес к которому за последние 10 лети неуклонно растет среди специалистов в области биологической психиатрии [4, 7, 94]. СТ характеризуется сочетанием генерализованных стереотипных двигательных и голосовых тиков, в том числе копролалией, палилалией и эхолалией [7, 44, 45, 75, 94]. Это заболевание начинается в раннем детстве с простых насильственных движений (мигание, подергивание мышц лица, высовывание языка) с последующим усложнением тиков в более взрослом возрасте. Следует отметить относительно редкую встречаемость СТ по сравнению с другими психопатологиями (порядка 0,05% населения), втрое большую встречаемость у мужчин, усиление симптоматики при эмоциональном стрессе (тревоге) и с возрастом, половой диморфизм (чаще у мужчин), вовлечение в патогенез базальных ганглиев и кортико-стриато-таламокортикальных путей, а также выраженную наследственную природу заболевания [44, 45, 75, 97, 98].

Принудительные ритуалы и их неподконтрольность при СТ позволяют говорить о взаимосвязи патогенеза СТ, обсессивно-компульсивных расстройств (ОКР), нарушений социального поведения, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, когнитивных дисфункций и, возможно, эпилепсии (как двух патологий дизингибирования) (см., например, [94]). Так, например, тяжесть СТ коррелирует с симптомами ОКР, также демонстрируя высокий процент коморбидности (на фоне любопытного превалирования СТ- над ОКР-симптоматикой) [23, 75]. Другим расстройством, демонстрирующим высокую коморбидность с СТ (порядка 50%), является синдром дефицита внимания [44, 94]. Хотя нейробиологической основой СТ традиционно считают дисбаланс катехоламинов (прежде всего — дофамина), холинергических и ГАМК-ергических механизмов мозга [17, 75, 94, 97, 98], а также, возможно, нарушение нейроиммунных процессов (аутоиммунная гипотеза СТ) [44, 45, 102], в настоящее время конкретные механизмы патогенеза СТ неизвестны [4, 44, 102].

В последнее время интерес с точки зрения модулирования СТ вызывает груминг и его микроструктура [17]. Следует также отметить особую чувствительность груминга к дофаминергическим дисфункциям [17, 72], позволяющую оценить роль данной системы в механизмах пато-

генеза ЦНС. Кроме того, груминг грызунов напоминает многие клинические симптомы СТ [17], общей закономерностью которых также является вовлечение в патогенез базальных ганглиев (играющих важную роль в инициации и паттернировании груминга) [17, 75].

ОКР встречаются чаще СТ (1—2%) и характеризуются обсессиями (навязчивыми мыслями, идеями или образами) и/или компульсивным поведением (навязчивые, часто бессмысленные стереотипные движения-ритуалы, обычно вызванные обсессиями), чаще всего возникающим в подростковом или молодом взрослом возрасте [75, 94, 116]. Существенное перекрывание симптоматики СТ и ОКР позволяет предположить существование континуума данных расстройств от более "локомоторного" по природе ТС до более "когнитивных" ОКР [94]: ОКР = СТ + патологические когниции. При этом роль генетического компонента патогенеза может заключаться в роли триггера, запускающего как СТ, так и ОКР. Проведенный недавно факторный анализ тиков при СТ выявил 4 фактора — "агрессивность" (20%), моторные или фонические тики (17%), "компульсивность" (14%) и "другие симптомы" (10%), отражающих гетерогенную мультидоменную природу данного заболевания и различные аспекты его патогенеза [7]. Так, например, дефицит внимания зависел от факторов "агрессивность" и "компульсивность" (последний также коррелировал с возрастом возникновения патологии), а фактор 2 (тики) коррелировал с полом (мужчины >> женщины) [7]. Аналогичные результаты дает факторный анализ ОКР, выделяя 3 фактора — "дефицит подкрепления", "импульсивность" и соматические дисфункции [68]. Подобная многофакторность даже таких несложно диагностируемых заболеваний ЦНС, как СТ и ОКР, вызывает необходимость выяснения конкретных патогенетических механизмов, ответственных за каждый домен патологии.

Одним из путей решения данной задачи (применительно к биологической психиатрии) является создание, валидация и активное использование экспериментальных моделей данных патологий. Так, например, введение сыворотки больных СТ в мозг крыс [102], приводящее к появлению СТ-подобных моторных стереотипий, может служить примером использования методов биологической психиатрии для проверки нейроиммунных гипотез возникновения СТ. С другой стороны, использование трансгенных животных для моделирования СТ и его коморбидности с ОКР [80] может позволить лучше понять генетическую природу патогенеза. Кроме того, анализ сложных естественных моторных ритуалов животных [17, 53] на фоне различных стрессорных, фармакологических или генетических манипуляций[1] — может не только привести к созданию новых анти-СТ/анти-ОКР препаратов, но и способствовать дальнейшему выяснению вклада каждого из различных доменов (стресс, генетика, моторные дисфункции и др.) в интегральную картину патогенеза. Наконец, ряд других методов биологической психиатрии — например, функциональное картирование мозга [57, 64, 89, 116] позволит лучше понять природу данного патогенеза ЦНС, указывая на важную роль дисфункций орбитофронтальной коры, хвостатого ядра и таламуса.

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний, имеет сложный полигенный характер и осложнена тем, что около 30% пациентов резистентны к фармакотерапии [69, 78, 99]. В настоящее время известен очень небольшой список генов, единичные мутации которых приводят к эпилепсии [78] (см. также [56]). Кроме того, до сих пор мало понятно, является ли эпилепсия болезнью прогрессирующей, или нет [69]. Поэтому понимание биологических механизмов патогенеза и фармакорезистентности эпилепсии является актуальной задачей биологической психиатрии, невозможной без использования экспериментальных моделей [69, 70]. Важным направлением исследований в этой области является поиск антисудорожных (антиэпилептических) и антиэпилептогенных (предотвращающих или ингибирующих эпилептогенез) препаратов [87, 88, 99] с использованием как острых, так и хронических (фармакологически или генетически вызванных) судорог. С этой точки зрения, выведение линий экспериментальных животных со спонтанными мутациями, вызывающими судорожный фенотип, либо создание трансгенных или конституциональных и особенно индуцибельных нокаутных линий (демонстрирующих повышенную судорожную активность и/или повышенную чувствительность к судорогам, вызываемым экспериментально) являются важным средством в арсенале современной биологической психиатрии. Важную роль в патогенезе эпилепсии играют иммунологические факторы [54], коррекция которых может быть эффективной стратегией борьбы с эпилепсией. Важно также отметить, что антиэпилептические препараты применяются далеко за пределами терапии собственно судорожных расстройств, широко используясь при мигрени, депрессии, шизофрении и различных нервно-мышечных расстройствах [88]. Данное обстоятельство указывает на возможное перекрывание патогенетических механизмов указанных дисфункций мозга. С учетом вышеизложенного, преждевременен "вынос" эпилепсии за пределы "классической психиатрии", и более обоснованным является признание необходимости комплексного анализа неврологических и психических компонентов заболевания, а также их коморбидности.

Расстройства пищевого поведения (eating disorders, РПП), прежде всего анорексия и булимия, далеко не так безобидны среди других заболеваний психики, как это может казаться на первый взгляд[2] [74]. Хотя эти заболевания часто встречаются в психиатрической практике [118], их диагностика затруднена чрезвычайной "подвижностью" патогенеза в рамках РПП [73, 74]. Кроме того, РПП сопровождаются серьезными последствиями для психического здоровья, часто (>60%) демонстрируя коморбидность с тревогой, паническими атаками, социальными фобиями, ОКР[3], депрессией, алкоголизмом, расстройствами сна, суицидом и др. [21, 28, 59, 95, 105], табл. 1. Подчеркнем, что как недоедание, так и переедание демонстрируют высокую коморбидность с указанными заболеваниями, подчеркивая то обстоятельство, что само нарушение нормального пищевого поведения является фактором риска возникновения целого ряда стрессорных расстройств ЦНС [21, 35, 95, 105]. Анализ коморбидности РПП у близнецов показал, что тревога, депрессия и РПП

[1] См. также последний детальный обзор (Joel D. Current animal models of obsessive compulsive disorder: a critical review // Progr. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry. — 2006. — in press).

[2] См., например, данные о предикторах смертности у пациентов с РПП (Keel P.K., Dorer D., Eddy K., Franko D., Charatam D.L., Herzog D.B. Predictors of mortality in eating disorders // Arch. Gen. Psychiatry — 2003. — Vol. 60. — P. 179—183)

Таблица 1

Перекрывание патогенетических профилей различных заболеваний ЦНС

	Д	Т	АН	С	ПР	Э	ТС	ОКР	РС	РПП	А	НД
Д												
Т	++											
АН	+											
С	+++		++									
ПР		+		+								
Э	+	++	+		+							
ТС	+					+						
ОКР	+					+	+++					
РС	++	++	++		+							
РПП	++	++	+	++			+	++	+			
А		+				+	+	+	+	+		
НД	+		+						++			

Д — депрессия, Т — тревога, АН — алкоголизм, наркомания, С — суицид, ПР — психотические расстройства, Э — эпилепсия, СТ — синдром Туретта, ОКР — обсессивно-компульсивные расстройства, РС — расстройства сна, РПП — расстройства пищевого поведения, А — аутизм, НД — нейродегенеративные расстройства

Таблица 2

Потенциал экспериментальных моделей различных заболеваний ЦНС

Заболевание	Наличие моделей	Охват клинических симптомов	Патогенетическая трактовка	Фармакологическая валидность	Наличие генетических моделей	Литература
Депрессия	+++++	++++	++++	++++	++++	[3, 106, 114]
Тревога	+++++	+++++	+++++	++++	+++++	[3, 38, 52, 55]
Алкоголизм, наркомания	+++	++++	+++	+++	+++	[65, MGI]
Суицид	–	–	–	–	–	–
Психотические расстройства	+++	+	+	+	+	[6, 31, 104]
Эпилепсия	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	[54, 56, 69]
Синдром Туретта	++	++	+++	++	++	[17, 80]
ОКР	++	++	++	++	++	[17, 80, 81]
Расстройства сна	++++	+++	+++	?	+	[5]
Расстройства пищевого поведения	++++	++++	++++	++++	++++	[MGI]
Аутизм	++	+	+	?	+	[25, 77]
Нейродегенеративные расстройства	++++	+++	+++	+++	+++	[40, MGI]

Примечание. MGI — Mouse Genome Informatics database

Таблица 3

Экспериментальные модели аутизма (по [25, 77])

Симптом	Модель (тест)
Социальный дефицит	Наблюдения социализации в домашней клетке, модель социальной аверсии (Social approach test), тест ”резидент—интрудер”, тест ”перегородка”
Ранний коммуникационный дефицит	Нарушения ультразвуковой сигнализации у детенышей
Стереотипии, аутодеструкция	Наблюдение активности в домашней клетке, в открытом поле
Тревога	См. детали в [3]
Изменения сенсорной реактивности	Препульс-ингибирование, горячая пластина
Моторный дефицит	Ротарод, балансирование на шесте
Нарушения когнитивных функций	Тест Морриса, обусловливание, пассивное избегание

могут иметь общие генетические факторы риска (см. обзор в [59]). С точки зрения клиники, особо важна связь РПП и суицида. Так, к примеру, риск суицида в 50 раз возрастает при анорексии. Таким образом, роль пищевого поведения в патогенезе других расстройств ЦНС требует дальнейшего обстоятельного исследования. Использование экспериментальных моделей пищевого поведения, в том числе с использованием трансгенных или мутантных линий, может представлять собой важное направление исследований современной биологической психиатрии. Растущее число доступных исследователям линий генетически модифицированных животных с аномалиями пищевого поведения (см., например, базу данных Mouse Genome Informatics, http://www.informatics.jax.org) позволяет не только оценить роль генетических факторов в патогенезе РПП и других заболеваний, но и использовать данные экспериментальные модели для направленного скрининга препаратов для терапии РПП.

Расстройства сна являются частым клиническим симптомом при тревоге, депрессии, СТ, паркинсонизме и многих других заболеваниях ЦНС [8, 24, 66, 103]. Экспериментальные модели нарушений сна подробно рассматривались недавно в журнале "Нейронауки" [5], см. также недавний обзор [119] о клинических подходах к коррекции сна.

Аддикция (алкоголизм, наркомания) — еще один пример расстройств ЦНС, встречаемость которых среди населения стремительно растет [50, 65]. В настоящее время известны интересные экспериментальные модели аддикции, в том числе и основанные на моделировании генетических факторов патогенеза (см. обзор [65], а также Mouse Genome Informatics Database).

Аутизм представляет собой достаточно редкое (0,001—0,006%) серьезное заболевание мозга, связанное с аномалиями социальной коммуникации и многократно повторяющимися ритуалами [34, 77]. Мужчины в 4 раза чаще (чем женщины) подвержены аутизму, при этом часто демонстрируя коморбидность с тревогой, эпилепсией, расстройствами сна и др. [25]. Многочисленные исследования выявили генетические маркеры аутизма, представляющего собой сложное полигенное расстройство ЦНС [25, 34, 77]. Выявлен существенный генетический компонент аутизма, обусловливающий 70—80%-ную конкордантность симптомов у монозиготных близнецов с аутизмом. В настоящее время разработаны экспериментальные модели аутизма на мышах и приматах, основанные на анализе социального поведения животных (табл. 3), вызванных нейроэндокринных дисфункциях и различных генетических манипуляциях, в том числе в генах, полиморфизм или мутации которых ассоциированы с аутизмом у человека [25, 77][4].

Нейродегенеративные заболевания ЦНС (такие, как паркинсонизм и болезнь Альцгеймера) часто сопровождаются другими расстройствами, прежде всего депрессией, зависимостью и нарушениями сна [4, 8, 42, 67, 93] (табл. 1).

Ранее в журнале "Нейронауки" [3, 5, 6] рассматривались проблемы и методические подходы к экспериментальному моделированию патологического (стрессорного) поведения, демонстрируя перспективность данного подхода в биологической психиатрии. Рассмотрим в качестве еще одного примера применение нейрофизиологических методов в биологической психиатрии, в том числе основанные на изучении феномена mismatch negativity. Описанный в классических работах Р. Наатанена феномен mismatch negativity (негативность рассогласования, НР) вызванных потенциалов мозга является фундаментальной характеристикой работы мозга по обработке сенсорной информации в режиме непроизвольного внимания [9, 47, 63, 90, 91, 107]. Отражая сенсорно-когнитивные процессы мозга, генерация НР является автономным процессом ЦНС, не зависит (или почти не зависит) от внимания пациента, и может быть записана во сне и даже в коме [9, 91, 107]. В настоящее время опубликованы десятки работ, регистрирующих нарушения НР у больных шизофренией [90, 91, 107], рассеянным склерозом [47], дислексией [63], эпилепсией [33] и рядом других расстройств ЦНС [32]. Чувствительность НР и других нейрофизиологических методов (например, ЭЭГ [30]) к различным препаратам позволяет говорить о перспективности данных подходов в нейропсихофармакологии. Таким образом, использование нейрофизиологических методов, в частности, НР, является важным и перспективным направлением современной биологической психиатрии [79].

Вместе с тем, обнаружение серьезных изменений в НР при различных патологиях ЦНС порождает вопрос патоспецифичности данных изменений. Является ли НР маркером любой патологии ЦНС, или же более специфические изменения НР могут наблюдаться в зависимости от того или иного заболевания? Решение проблемы специфичности НР является важной задачей современной биологической психиатрии. В недавних экспериментальных работах отмечается возможность моделирования НР у животных [107]. Данное обстоятельство позволяет намного лучше моделировать патогенез ЦНС на животных, оптимально сочетая поведенческие и нейрофизиологические характеристики, и соотнося их с известными клиническими симптомами. Другие интересные модели в биологической психиатрии — от нейрогенетики до поведения — подробно рассмотрены в работах [15, 16, 40, 60, 70, 81—83, 92, 100, 101, 8, 112]

В заключение следует упомянуть о немаловажном методологическом аспекте изучения патологического поведения животных. В работах многих отечественных и зарубежных авторов по биологической психиатрии часто используются понятия "тест" и "модель" той или иной патологии [3]. Мы не раз убеждались, что существуют определенные субъективные различия в том, что имеют в виду под ними различные исследователи. Как правило, эти различия носят "кластерный" характер — обычно совпадая у представителей одной лаборатории, однако сильно варьируя от лаборатории к лаборатории. Одна трактовка признает за понятием "модель Х" значение "модель Х как патологии", тем самым значительно сужая его относительно более широкого понятия "тест" (под которым, как правило, понимают любую манипуляцию или влияние, способное вызвать патологию Х у животного). В основу другой терминологии, напротив, положен иной принцип. Некоторые авторы предлагают считать понятие "тест" более узким, относя его к значению "тестировать анти-Х препараты", а понятие "модель Х", наобо-

[4] См. также новейший обстоятельный обзор (Moy S.S., Nadler J.J., Magnuson T.R., Crawley J.N. Mouse models of autism spectrum disorders: the challenge for behavioral genetics // Am. J. Med. Gen. — 2006. — Vol. 142C. — P. 40—51), посвященный экспериментальным моделям аутизма. Генетические маркеры аутизма человека подробно рассмотрены в другой работе в том же томе (Baccelli A., Maestrini E. Autism spectrum disorders: molecular genetics advances // Am. J. Med. Gen. — 2006. — Vol. 142C. — P. 13—23).

рот, — более широким понятием со значением "аппроксимация состояния X". При этом фактически диаметрально противоположные, обе эти концепции имеют право на существование, однако в соответствующей научной литературе крайне целесообразно унифицировать используемую терминологию. На наш взгляд, решение данной терминологической проблемы позволит улучшить взаимопонимание между различными научными школами и направлениями, уже сейчас облегчив труд будущих исследователей в области биологической психиатрии.

Три важных вывода следуют из данных, приводимых в настоящей работе. Во-первых, богатство симптоматики расстройств ЦНС характеризуется существенной коморбидностью и перекрыванием (табл. 1), позволяя говорить о том, что анализ интегральной картины патогенеза ЦНС может быть не менее информативным с позиций биологической психиатрии, чем анализ конкретных симптомов и синдромов. Во-вторых, применение современных методов биологической психиатрии, лишь частично рассмотренных выше, позволяет сегодня раздвинуть границы психиатрической науки.

Наконец, в последнее время в клинической литературе высказывается мнение, противопоставляющее современную биологическую и "классическую" психиатрию. Насколько оправдана данная точка зрения? Биологическая психиатрия не отвергает роль психических и социальных факторов, и не пытается подменить собой психиатрию в целом. Биологическая психиатрия фокусирует внимание исследователей на биологических механизмах, понимание которых позволит лучше понять как сами механизмы патогенеза, так и роль небиологических факторов в патогенезе ЦНС. Кроме того, она успешно изучает не только больной, но и здоровый мозг. Приведенные выше примеры убедительно демонстрируют перспективы применения методов биологической психиатрии для выявления механизмов патогенеза ЦНС человека [49]. Таким образом, назревшей необходимостью является прекращение непродуктивных дискуссий о роли и значимости различных направлений биомедицинских наук в области психического здоровья — с тем, чтобы сфокусировать внимание исследователей на единственной реальной и значимой задаче — борьбе с растущим количеством патологий мозга [48—50].

Список литературы

1. Калуев А.В., Н.А. Нуца. Arousal и экспериментальная психофармакология тревожности // Экспер. клин. фарм. — 1997. — Т. 61. — №5. — С. 69—74.

2. Калуев А.В. Роль ГАМК в патогенезе тревоги и депрессии — нейрогенетика, нейрохимия и нейрофизиология // Нейронауки — 2006. — №2. — С. 29—48.

3. Калуев А.В. Принципы экспериментального моделирования тревожно-депрессивного поведения // Нейронауки — 2006. — №1. — С. 34—56.

4. Калуев А.В. Актуальные проблемы современной биологической психиатрии // Псих. здоровье — 2006. — №2. — С. 31—45.

5. Ковальзон В.М. Стресс, эмоциональность и парадоксальный сон: двадцать лет спустя // Нейронауки — 2006. — №2. — С. 3—7.

6. Козловский В.Л., Прахье И.В. Стойкие нарушения поведения у мышей, вызванные поочередными введениями фенамина и галоперидола // Нейронауки — 2006. — №2. — С. 13—17.

7. Alsobrook J.P., Pauls D.L. A factor analysis of tic symptoms in Gilles de la Tourette's syndrome // Am. J. Psychiatry. — 2002. — Vol. 159. — P. 291—296.

8. Askenasy J.J. Sleep disturbances in Parkinsonism // J. Neural. Transm. — 2003. — Vol. 110. — P. 125—150.

9. Atienza M., Cantero J.L., Dominguez-Marin E. Mismatch negativity (MMN): an objective measure of sensory memory and long-lasting memories during sleep // Int. J. Psychophysiol. — 2002. — Vol. 46. — P. 215—225.

10. Audet M.C., Goulet S., Dore F.Y. Repeated subchronic exposure to phencyclidine elicits excessive atypical grooming in rats // Behav. Brain Res. — 2006. — Vol. 167. — P. 103—110.

11. Balaban C.D., Jacob R.G. Background and history of the interface between anxiety and vertigo // J. Anxiety Disord. — 2001. — Vol. 15. — P. 27—51.

12. Balaban C.D., Thayer J.F. Neurological bases for balance-anxiety links // J. Anxiety Disord. — 2001. — Vol. 15. — P. 53—79.

13. Balaban C.D. Neural substrates linking balance control and anxiety // Physiol. Behav. — 2002. — Vol. 77. — P. 469—475.

14. Balaban C.D. Projections from the parabrachial nucleus to the vestibular nuclei: potential substrates for autonomic and limbic influences on vestibular responses // Brain Res. — 2004. — Vol. 996. — P. 126—137.

15. Bernal G.M., Peterson D.A. Neural stem cells as therapeutic agents for age-related brain repair // Aging Cell. — 2004. — Vol. 3. — P. 345—351.

16. Berridge K.C. Pleasures of the brain // Brain Cogn. — 2003. — Vol. 52. — P. 106—128.

17. Berridge K.C., Aldridge J.W., Houchard K.R., Zhuang X. Sequential super-stereotypy of an instinctive fixed action pattern in hyper-dopaminergic mutant mice: a model of obsessive compulsive disorder and Tourette's // BMC Biol. — 2005. — Vol. 3. — P. 4.

18. Berton O., McClung C.A., Dileone R.J., Krishnan V. et al. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress // Science. — 2006. — Vol. 311. — P. 864—868.

19. Bierman E.J., Comijs H.C., Jonker C., Beekman A.T. Effects of anxiety versus depression on cognition in later life // Am. J. Geriatr. Psychiatry. — 2005. — Vol. 13. — P. 686—693.

20. Bloom D., Hultcrantz M. Vestibular morphology in relation to age and circling behavior // Acta Otolaryngol. — 1994. — Vol. 114. — P. 387—392.

21. Bulik C.M., Klump K.L., Thornton L., Kaplan A.S., Devlin B., Fichter M.M., Halmi K.A., Strober M., Woodside D.B., Crow S., Mitchell J.E., Rotondo A., Mauri M., Cassano G.B., Keel P.K., Berrettini W.H., Kaye W.H. Alcohol use disorder comorbidity in eating disorders: a multicenter study // J. Clin. Psychiatry. — 2004. — Vol. 65. — P. 1000—1006.

22. Cassidy E.L., Lauderdale S., Sheikh J.I. Mixed anxiety and depression in older adults: clinical characteristics and management // J. Geriatr. Psychiatry Neurol. — 2005. — Vol. 18. — P. 83—88.

23. Cath D.C., Spinhoven P., van de Wetering B.J., Hoogduin C.A., Landman A.D., van Woerkom T.C., Roos R.A., Rooijmans H.G. The relationship between types and severity of repetitive behaviors in Gilles de la Tourette's disorder and obsessive-compulsive disorder // J. Clin. Psychiatry. — 2000. — Vol. 61. — P. 505—513.

24. Cohrs S., Rasch T., Altmeyer S., Kinkelbur J., Kostanecka T., Rothenberger A., Ruther E., Hajak G. Decreased sleep quality and increased sleep related movements in patients with Tourette's syndrome // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2001. — Vol. 70. — P. 192—197.

25. Crawley J.N. Designing mouse behavioral tasks relevant to autistic-like behaviors // Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev. — 2004. — Vol. 10. — P. 248—258.

26. Crestani F., Lorez M., Baer K., Essrich C., Benke D., Laurent J.P., Belzung C., Fritschy J.M., Luscher B., Mohler H. Decreased GABAA-receptor clustering results in enhanced anxiety and a bias for threat cues // Nat. Neurosci. — 1999. — Vol. 2. — P. 833—839.

27. Cryan J.F., Kaupmann K. Don't worry 'B' happy!: a role for GABA(B) receptors in anxiety and depression // Trends Pharmacol. Sci. — 2005. — Vol. 26. — P. 36—43.

28. Eiber R., Friedman S. Correlation between eating disorders and sleep disturbances // Encephale. — 2001. — Vol. 27. — P. 429—434.

29. Evans S.J., Choudary P.V., Neal C.R., Li J.Z., Vawter M.P., Tomita H., Lopez J.F., Thompson R.C., Meng F., Stead J.D., Walsh D.M., Myers R.M., Bunney W.E., Watson S.J., Jones E.G., Akil H. Dysregulation of the fibroblast growth factor system in major depression // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2004. — Vol. 101. — P. 15506—15511.

30. Fingelkurts A.A., Fingelkurts A.A., Kahkonen S. New perspectives in pharmaco-electroencephalography // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. — 2005. — Vol. 29. — P. 193—199.

31. Gainetdinov R.R., Mohn A.R., Caron M.G. Genetic animal models: focus on schizophrenia // Trends Neurosci. — 2001. — Vol. 24. — P. 527—533.

32. Gene-Cos N., Ring H.A., Pottinger R.C., Barrett G. Possible roles for mismatch negativity in neuropsychiatry // Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol. — 1999. — Vol. 12. — P. 17—27.

33. Gene-Cos N., Pottinger R., Barrett G., Trimble M.R., Ring H.A. A comparative study of mismatch negativity (MMN) in epilepsy and non-epileptic seizures // Epilept. Disord. — 2005. — Vol. 7. — P. 363—372.

34. Glasson E.J., Bower C., Petterson B., de Klerk N., Chaney G., Hallmayer J.F. Perinatal factors and the development of autism: a population study // Arch. Gen. Psychiatry. — 2004. — Vol. 61. — P. 618—627.

35. Godart N.T., Flament M.F., Lecrubier Y., Jeammet P. Anxiety disorders in anorexia nervosa and bulimia nervosa: co-morbidity and chronology of appearance // Eur. Psychiatry. — 2000. — Vol. 15. — P. 38—45.

36. Godemann F., Siefert K., Hantschke-Bruggemann M., Neu P., Seidl R., Strohle A. What accounts for vertigo one year after neuritis vestibularis — anxiety or a dysfunctional vestibular organ? // J. Psychiatr. Res. — 2005. — Vol. 39. — P. 529—534.

37. Gorman J.M., Kent J.M., Sullivan G.M., Coplan J.D. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised // Am. J. Psychiatry. — 2000. — Vol. 157. — P. 493—505.

38. Groenink L., van Bogaert M.J., van der Gugten J., Oosting R.S., Olivier B. 5-HT1A receptor and 5-HT1B receptor knockout mice in stress and anxiety paradigms // Behav. Pharmacol. — 2003. — Vol. 14. — P. 369—383.

39. Grusser-Cornehls U., Luy M, Baurle J. Electrophysiology and GABA-immunocytochemistry in the vestibular nuclei of normal (C57BL/6J) and Leaner mutant mice // Brain Res. — 1995. — Vol. 703. — P. 51—62.

40. Grusser—Cornehls U., Baurle J. Mutant mice as a model for cerebellar ataxia // Prog. Neurobiol. — 2001. — Vol. 63. — P. 489—540.

41. Hagan J.J., Jones D.N. Predicting drug efficacy for cognitive deficits in schizophrenia // Schizophr. Bull. — 2005. — Vol. 31. — P. 830—853.

42. Hanagasi H.A., Emre M. Treatment of behavioural symptoms and dementia in Parkinson's disease // Fund. Clin. Pharmacol. — 2005. — Vol. 19. — P. 133—146.

43. Hilber P., Lalonde R., Caston J. An unsteady platform test for measuring static equilibrium in mice // J. Neurosci. Methods. — 1999. — Vol. 88. — P. 201—205.

44. Hoekstra P.J., Kallenberg C.G., Korf J., Minderaa R.B. Is Tourette's syndrome an autoimmune disease? // Mol. Psychiatry. — 2002. — Vol. 7. — P. 437—445.

45. Hoekstra P.J., Anderson G.M., Limburg P.C., Korf J., Kallenberg C.G., Minderaa R.B. Neurobiology and neuroimmunology of Tourette's syndrome: an update // Cell Mol. Life Sci. — 2004. — Vol. 61. — P. 886—898.

46. Huppert J.D., Smith T.E. Anxiety and schizophrenia: the interaction of subtypes of anxiety and psychotic symptoms // CNS Spectr. — 2005. — Vol. 10. — P. 721—731.

47. Jung J., Morlet D., Mercier B., Confavreux C., Fischer C. Mismatch negativity (MMN) in multiple sclerosis: An event-related potentials study in 46 patients // Clin. Neurophysiol. — 2005, in press.

48. Insel T.R. Developmental psychobiology for public health: a bridge for translational research // Dev. Psychobiol. — 2005. — Vol. 47. — P. 209—216.

49. Insel T.R., Quirion R. Psychiatry as a clinical neuroscience discipline // JAMA. — 2005. — Vol. 294. — P. 2221—2224.

50. Insel T.R., Scolnick E.M. Cure therapeutics and strategic prevention: raising the bar for mental health research // Mol. Psychiatry. — 2006. — Vol. 11. — P. 11—17.

51. Kalueff A.V., Nutt D.J. Role of GABA in memory and anxiety // Anxiety Depress. — 1997. — Vol. 4 — P. 100—110.

52. Kalueff A.V., Lou Y.R., Laaksi I., Tuohimaa P. Increased anxiety in mice lacking vitamin D receptor gene // Neuroreport. — 2004. — Vol. 15. — P. 1271—1274.

53. Kalueff A.V., Tuohimaa P. Grooming analysis algorithm for neurobehavioural stress research // Brain Res. Protoc. — 2004. — Vol. 13. — P. 151—158.

54. Kalueff A.V., Lehtimaki K.A., 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.

55. Kalueff A.V., Tuohimaa P. The Suok ("ropewalking") murine test of anxiety // Brain Res. Protoc. — 2005. — Vol. 14. — P. 87—99.

56. Kalueff A.V., Minasyan A., Keisala T., Kuuslahti M., Miettinen S., Tuohimaa P. Increased severity of chemically induced seizures in mice with partially deleted Vitamin D receptor gene // Neurosci. Lett. — 2006. — Vol. 394. — P. 69—73.

57. Kang D.H., Kim J.J., Choi J.S., Kim Y.I., Kim C.W., Youn T., Han M.H., Chang K.H., Kwon J.S. Volumetric investigation of the frontal-subcortical circuitry in patients with obsessive-compulsive disorder // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. — 2004. — Vol. 16. — P. 342—349.

58. Kasper S., Schindler S., Neumeister A. Risk of suicide in depression and its implication for psychopharmacological treatment // Int. Clin. Psychopharmacol. — 1996. — Vol. 11. — P. 71—79.

59. Kaye W.H., Bulik C.M., Thornton L., Barbarich N., Masters K. Comorbidity of anxiety disorders with anorexia and bulimia nervosa // Am. J. Psychiatry. — 2004. — Vol. 161. — P. 2215—2221.

60. Kempermann G., Wiskott L., Gage F.H. Functional significance of adult neurogenesis // Curr. Opin. Neurobiol. — 2004. — Vol. 14. — P. 186—191.

61. Korpi E.R., Sinkkonen S.T. GABA(A) receptor subtypes as targets for neuropsychiatric drug development // Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 109. — P. 12—32.

62. Kosel M., Rudolph U., Wielepp P., Luginbuhl M., Schmitt W., Fisch H.U., Schlaepfer T.E. Diminished GABA(A) receptor-binding capacity and a DNA base substitution in a patient with treatment-resistant depression and anxiety // Neuropsychopharmacol. — 2004. — Vol. 29. — P. 347—350.

63. Kujala T., Naatanen R. The mismatch negativity in evaluating central auditory dysfunction in dyslexia // Neurosci. Biobehav. Rev. — 2001. — Vol. 25. — P. 535—543.

64. Kwon J.S., Kim J.J., Lee D.W., Lee J.S., Lee D.S., Kim M.S., Lyoo I.K., Cho M.J., Lee M.C. Neural correlates of clinical symptoms and cognitive dysfunctions in obsessive-compulsive disorder // Psychiatry Res. — 2003. — Vol. 122. — P. 37—47.

65. Laakso A., Mohn A.R., Gainetdinov R.R., Caron M.G. Experimental genetic approaches to addiction // Neuron. — 2002. — Vol. 36. — P. 213—228.

66. Larsen J.P., Tandberg E. Sleep disorders in patients with Parkinson's disease: epidemiology and management // CNS Drugs. — 2001. — Vol. 15. — P. 267—275.

67. Lauterbach E.C. The neuropsychiatry of Parkinson's disease // Minerva Med. — 2005. — Vol. 96. — P. 155—173.

68. Lochner C., Hemmings S.M., Kinnear C.J., Niehaus D.J., Nel D.G., Corfield V.A., Moolman-Smook J.C., Seedat S., Stein D.J. Cluster analysis of obsessive-compulsive spectrum disorders in patients with obsessive-compulsive disorder: clinical and genetic correlates // Compr. Psychiatry. — 2005. — Vol. 46. — P. 14—19.

69. Loscher W. Animal models of epilepsy for the development of antiepileptogenic and disease-modifying drugs. A comparison of the pharmacology of kindling and post-status epilepticus models of temporal lobe epilepsy // Epilepsy Res. — 2002. — Vol. 50. — P. 105—123.

70. Luo Z., Geschwind D.H. Microarray applications in neuroscience // Neurobiol. Dis. — 2001. — Vol. 8. — P. 183—193.

71. Mann J.J. Neurobiology of suicidal behaviour // Nat. Rev. Neurosci. — 2003. — Vol. 4. — P. 819—828.

72. Matell M.S., Berridge K.C., Aldridge W.J. Dopamine D1 activation shortens the duration of phases in stereotyped grooming sequences // Behav. Processes. — 2006, in press.

73. Mills I.H., Medlicott L. Anorexia nervosa as a compulsive behaviour disease // Q J Med. — 1992. — Vol. 83. — P. 507—522.

74. Milos G., Spindler A., Schnyder U., Fairburn C.G. Instability of eating disorder diagnoses: prospective study // Br. J. Psychiatry. — 2005. — Vol. 187. — P. 573—578.

75. Mink J.W. Basal ganglia dysfunction in Tourette's syndrome: a new hypothesis // Pediatr. Neurol. 2001. — Vol. 25. — P. 190—198.

76. Mohler H., Fritschy J.M., Crestani F., Hensch T., Rudolph U. Specific GABA(A) circuits in brain development and therapy // Biochem. Pharmacol. — 2004. — Vol. 68. — P. 1685—1690.

77. Moy S.S., Nadler J.J., Perez A., Barbaro R.P., Johns J.M., Magnuson T.R., Piven J., Crawley J.N. Sociability and preference for social novelty in five inbred strains: an approach to assess autistic-like behavior in mice // Genes Brain Behav. — 2004. — Vol. 3. — P. 287—302.

78. Mulley J.C., Scheffer I.E., Harkin L.A., Berkovic S.F., Dibbens L.M. Susceptibility genes for complex epilepsy // Hum. Mol. Genet. — 2005. — Vol. 14, Spec. N. 2. — P. R243—R249.

79. Naatanen R. Mismatch negativity: clinical research and possible applications // Int. J. Psychobiol. — 2003. — Vol. 48. — P. 179—188.

80. Nordstrom E.J., Burton F.H. A transgenic model of comorbid Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder circuitry // Mol. Psychiatry. — 2002. — Vol. 7. — P. 617—625.

81. Nurnberg H.G., Keith S.J., Paxton D.M. Consideration of the relevance of ethological animal models for human repetitive behavioral spectrum disorders // Biol. Psychiatry. — 1997. — Vol. 41. — P. 226—229.

82. Olivier B. Animal models in obsessive compulsive disorder // Int. Clin. Psychopharmacol. — 1992. — Vol. 7, Suppl. 1, — P. 27—29.
83. Olivier B. Serotonin and aggression // Ann. NY Acad. Sci. — 2004. — Vol. 1036. — P. 382—392.
84. Paterlini M., Zakharenko S.S., Lai W.S., Qin J. et al. Transcriptional and behavioral interaction between 22q11.2 orthologs modulates schizophrenia-related phenotypes in mice // Nat. Neurosci. — 2005. — Vol. 8. — P. 1586—1594.
85. Pollak L., Klein C., Stryjer R., Kushnir M., Teitler J., Flechter S. Phobic postural vertigo: a new proposed entity // Isr. Med. Assoc. J. — 2003. — Vol. 5. — P. 720—723.
86. Ramos R.T. Antidepressants and dizziness // J. Psychopharmacol. — 2006. — in press.
87. Rogawski M.A., Loscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions // Nat. Med. — 2004. — Vol. 10. — P. 685—692.
88. Rogawski M.A., Loscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs // Nat. Rev. Neurosci. — 2004. — Vol. 5. — P. 553—564.
89. Saxena S., Rauch S.L. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder // Psychiatr. Clin. North Am. — 2000. — Vol. 23. — P. 563—586.
90. Salisbury D.F., Shenton M.E., Sherwood A.R., Fischer I.A., Yurgelun-Todd D.A., Tohen M., McCarley R.W. First-episode schizophrenic psychosis differs from first-episode affective psychosis and controls in P300 amplitude over left temporal lobe // Arch. Gen. Psychiatry. — 1998. — Vol. 55. — P. 173—180.
91. Salisbury D.F., Shenton M.E., Griggs C.B., Bonner-Jackson A., McCarley R.W. Mismatch negativity in chronic schizophrenia and first-episode schizophrenia // Arch. Gen. Psychiatry. — 2002. — Vol. 59. — P. 686—694.
92. Satoh J., Nakanishi M., Koike F., Miyake S., Yamamoto T., Kawai M., Kikuchi S., Nomura K., Yokoyama K., Ota K., Kanda T., Fukazawa T., Yamamura T. Microarray analysis identifies an aberrant expression of apoptosis and DNA damage-regulatory genes in multiple sclerosis // Neurobiol. Dis. — 2005. — Vol. 18. — P. 537—550.
93. Schrag A. Psychiatric aspects of Parkinson's disease — an update // J. Neurol. — 2004. — Vol. 251. — P. 795—804.
94. Sheppard D.M., Bradshaw J.L., Purcell R., Pantelis C. Tourette's and comorbid syndromes: obsessive compulsive and attention deficit hyperactivity disorder. A common etiology? // Clin. Psychol. Rev. — 1999. — Vol. 19. — P. 531—552.
95. Silberg J.L., Bulik C.M. The developmental association between eating disorders symptoms and symptoms of depression and anxiety in juvenile twin girls // J. Child Psychol. Psychiatry. — 2005. — Vol. 46. — P. 1317—1326.
96. Simon N.M., Parker S.W., Wernick-Robinson M., Oppenheimer J.E., Hoge E.A., Worthington J.J., Korbly N.B., Pollack M.H. Fluoxetine for vestibular dysfunction and anxiety: a prospective pilot study // Psychosomatics. — 2005. — Vol. 46. — P. 334—339.
97. Singer H.S., Szymanski S., Giuliano J., Yokoi F., Dogan A.S., Brasic J.R., Zhou Y., Grace A.A., Wong D.F. Elevated intrasynaptic dopamine release in Tourette's syndrome measured by PET // Am. J. Psychiatry. — 2002. — Vol. 159. — P. 1329—1336.
98. Singer H.S., Minzer K. Neurobiology of Tourette's syndrome: concepts of neuroanatomic localization and neurochemical abnormalities // Brain Dev. — 2003. — Vol. 25. — P. 70—84.
99. Spinney L. New models for epileptogenesis // The Scientist. — 2004. — №11. — P. 16—17.
100. Stein D.J., Shoulberg N., Helton K., Hollander E. The neuroethological approach to obsessive-compulsive disorder // Compr. Psychiatry. — 1992. — Vol. 33. — P. 274—281.
101. Stowers L., Marton T.F. What is a pheromone? Mammalian pheromones reconsidered // Neuron. — 2005. — Vol. 46. — P. 699—702.
102. Taylor J.R., Morshed S.A., Parveen S., Mercadante M.T., Scahill L., Peterson B.S., King R.A., Leckman J.F., Lombroso P.J. An animal model of Tourette's syndrome // Am. J. Psychiatry. — 2002. — Vol. 159. — P. 657—660.
103. Taylor D.J., Lichstein K.L., Durrence H.H., Reidel B.W., Bush A.J. Epidemiology of insomnia, depression, and anxiety // Sleep. — 2005. — Vol. 28. — P. 1457—1464.
104. Tenn C.C., Fletcher P.J., Kapur S. A putative animal model of the "prodromal" state of schizophrenia // Biol. Psychiatry. — 2005. — Vol. 57. — P. 586—593.
105. Thiel A., Broocks A., Ohlmeier M., Jacoby G.E., Schussler G. Obsessive-compulsive disorder among patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa // Am. J. Psychiatry. — 1995. — Vol. 152. — P. 72—75.
106. Tsankova N.M., Berton O., Renthal W., Kumar A., Neve R.L., Nestler E.J. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action // Nat. Neurosci. — 2006. — Vol. 9. — P. 519—525.
107. Umbricht D., Vyssotki D., Latanov A., Nitsch R., Lipp H.P. Deviance-related electrophysiological activity in mice: is there mismatch negativity in mice? // Clin. Neurophysiol. — 2005. — Vol. 116. — P. 353—363.
108. 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.
109. Van Praag H.M. A stubborn behaviour: the failure of antidepressants to reduce suicide rates // World J. Biol. Psychiatry. — 2003. — Vol. 4. — P. 184—191.
110. Van Praag H.M. Stress and suicide are we well-equipped to study this issue? // Crisis. — 2004. — Vol. 25. — P. 80—85.
111. Van Praag H.M. Can stress cause depression? // World J. Biol Psychiatry. — 2005. — Vol. 6, Suppl. 2. — P. 5—22.
112. Veening J.G., Coolen L.M., de Jong T.R., Joosten H.W., de Boer S.F., Koolhaas J.M., Olivier B. Do similar neural systems subserve aggressive and sexual behaviour in male rats? Insights from c-Fos and pharmacological studies // Eur. J. Pharmacol. — 2005. — Vol. 526. — P. 226—239.
113. Venault P., Rudrauf D., Lepicard E.M., Berthoz A., Jouvent R., Chapouthier G. Balance control and posture in anxious mice improved by SSRI treatment // Neuroreport. — 2001. — Vol. 12. — P. 3091—3094.
114. Wall A.A., Frye C.A. Antianxiety and antidepressive behavior produced by physiological estradiol regimen may be modulated by hypothalamic-pituitary-adrenal axis // Neuropsychopharmacol. — 2005. — Vol. 30. — P. 1288—1301.
115. Westrin A. Stress system alterations and mood disorders in suicidal patients. A review // Biomed. Pharmacother. — 2000. — Vol. 54. — P. 142—145.
116. Whiteside S.P., Port J.D., Abramowitz J.S. A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder // Psychiatry Res. — 2004. — Vol. 132. — P. 69—79.
117. 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.
118. Williamson D.A., Martin C.K., Stewart T. Psychological aspects of eating disorders // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 18. — P. 1073—1088.
119. Zhdanova I.V. Advances in the management of insomnia // Expert Opin. Pharmacother. — 2004. — Vol. 5. — P. 1573—1579.

Modern biological psychiatry: problems and perspectives

NUTZA N.A., KALUEFF A.V.

Center for Physiology and Biochemical Research, Kiev, Ukraine

The present paper overviews key problems and challenges in the field of biological psychiatry, as discussed during the last World Congress of Biological Psychiatry (Austria, Vienna, 2005). Here we focus on medico. — P. social importance, comorbidity issues and the existing animal (experimental) models of several serious brain behavioural disorders.

***Key words**: biological psychiatry, psychoses, neuroses, suicide, epilepsy, Tourette's syndrome, autism, sleep disorders, eating disorders, experimental models*

Как организован хлорный ионофор ГАМК-А рецептора?

КАЛУЕВ А.В.

Национальный институт психического здоровья, Бетесда, США

В настоящей работе рассмотрены нейрофармакологические и нейрогенетические данные, позволяющие проанализировать существование и функциональные особенности различных сайтов связывания ионофорных ГАМК-литических хемоконвульсантов, а также смоделировать их возможное расположение относительно друг друга на ионофоре ГАМК-А-рецепторного комплекса.

***Ключевые слова**: ГАМК-А рецептор, хлорный ионофор, пикротоксин, коразол, пенициллин, другие хемоконвульсанты, блокаторы ионофора, моделирование ионофорного сайта связывания*

Введение

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) — основной тормозный медиатор ЦНС, на долю которого приходится до 70% всех нейронов мозга [18, 68, 86, 79]. ГАМК оказывает свои физиологические эффекты через ионотропные ГАМК-А и метаботропные ГАМК-Б рецепторы [7, 15, 18, 66, 68, 79, 107] (ионотропные ГАМК-С рецепторы напоминают ГАМК-А, и целесообразность их выделения в самостоятельную группу в настоящее время дискутируется). Оба типа ГАМК-рецепторов вовлечены в регуляцию нормальных и патологических процессов мозга, в том числе сна, памяти, эпилепсии и эмоций [2, 5—7, 9, 10, 12, 47, 63, 64, 68, 86, 98, 107, 119]. Помимо синаптического действия, известен выход ГАМК за пределы синаптической щели (перелив медиатора), приводящий к дистальной ГАМК-ергической передаче [46]. Описана также динамическая "латеральная" мобильность ГАМК-А рецепторов, модулирующая их функции [110].

ГАМК-А рецепторы представляют собой лиганд-активируемые хлорные каналы, состоящие из 5 различных субъединиц, формирующих ионофор [68, 86, 87, 90]. 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) [14, 15, 21, 87, 115]. Наиболее распространенная комбинация субъединиц ГАМК-А рецептора: $2\alpha + 2\beta + 1\gamma$, при этом в различных отделах мозга встречаются различные (в том числе и другие) комбинации субъединиц (рис. 1) [21, 66, 96, 107]. Многие физиологические свойства ГАМК-А рецепторов детерминированы составом их субъединиц [17, 39, 66, 74, 95, 96, 107, 119, 124, 128].

Каждая субъединица ГАМК-А рецептора состоит из экстраклеточного N-концевого фрагмента и четырех трансмембранных доменов (TM1-4) (рис. 2), организованных в виде α-спиралей. Пять TM2 непосредственно образуют ионофор и отвечают (при частичном участии TM1) за многие его свойства, включая активацию, десенситизацию, ионную селективность и связывание различных ионофорных модуляторов [26, 32, 37, 53, 54, 58, 59, 99]. По такому же принципу организованы и многие другие лиганд-активируемые ионотропные рецепторы — ГАМК-рецепторы беспозвоночных, глициновые, глутаматные, серотониновые (5-НТ3) и N-холинорецепторы, имеющие существенную гомологию аминокислотной последовательности и глобулярной организации [22, 30, 58, 59, 81, 83, 100, 115, 116, 127, 128]. Пора ионофора шире с внеклеточной стороны, сужаясь по мере приближения к цитоплазме [58]. Ее размер варьирует в пределах 5,2—7,6 А для различных рецепторов, составляя порядка 5,8 А для ГАМК-А рецептора [58, 127].

В настоящее время известны многочисленные позитивные и негативные модуляторы ГАМК-А рецепторов [3, 7, 26]. К позитивным модуляторам относятся ГАМК и ее агонисты (мусцимол, THIP, изогувацин), бензодиазепины, нейростероиды, барбитураты, этанол, лорекрезол и γ-бутиролактоны (БЛ), которые активируют хлорный ток через канал ГАМК-А-рецептора [9, 10, 12, 13, 20, 30, 31, 43, 50, 51, 82, 96, 105, 122]. Сходным эффектом обладают некоторые другие препараты (например, антиконвульсант этифоксин), сайты связывания которых, по-видимому, находятся в области ионофора [117, 118].

Негативными модуляторами ГАМК-А рецепторов являются антагонисты ГАМК (бикукуллин), инверсные агонисты бензодиазепиновых рецепторов, нейростероидные антагонисты, протоны, ионы цинка и хемоконвульсанты-блокаторы ионофора, приводящие к подавлению хлорных токов [7, 31, 66, 71, 82, 123]. К хемоконвульсантам, блокирующими хлорный ток через ионофор ГАМК-А-рецептора, относятся пикротоксин/пикротоксинин (П), коразол (К, пентилентетразолий) и другие тетразолы, пенициллин (ПЦ) и другие лактамные антибиотики (Л), тио-БЛ, бициклофосфаты (БФ, прежде всего t-бутилбициклофосфотионат TBPS), ионофорный лиганд U-93631, нейротоксические циклические пестициды (ЦП) линдан, α-эндосульфан, диелдрин и др., а также норборнан (НБ) [8, 17, 20, 36, 40, 45, 47, 50, 60, 64, 67, 88, 89, 91, 92, 97, 104, 106, 111, 118, 125, 126]. Недавно также была показана способность некоторых блокаторов кальциевых каналов L-типа [24] взамодействовать с ГАМК-А рецепторами, выступая в качестве ингибиторов хлорного тока. См. там же дискуссию об аналогичном действии данных веществ в отношении глициновых, Н-холино- и серотониновых 5-НТ3 рецепторов.

Эффективность многих блокаторов ионофора зависит от состояния (открытый или закрытый) канала ГАМК-А рецептора (рис. 1, так называемый use-dependent характер блока ионофора) [28, 110] (см. также дискуссию в [33]), подтверждая расположение (доступность) сайта их связывания на ионофоре рецептора. В отечественной литературе отсутствует термин, эквивалентный понятию "use-dependent". В связи с этим полагаем целесообразным использовать в литературе термин "деезависимый" (по аналогии с "дееспособный"), который будет использован далее в статье.

Механизм действия модуляторов ГАМК-ергической системы активно исследовался ранее и продолжает изучаться в настоящее время. За последнее время появились работы, моделирующие ГАМК-А рецепторы, их субъединицы и различные функциональные состояния (см. детали в [14, 15, 21, 28, 56, 74, 76, 101, 119]). Однако непосредственный эф-

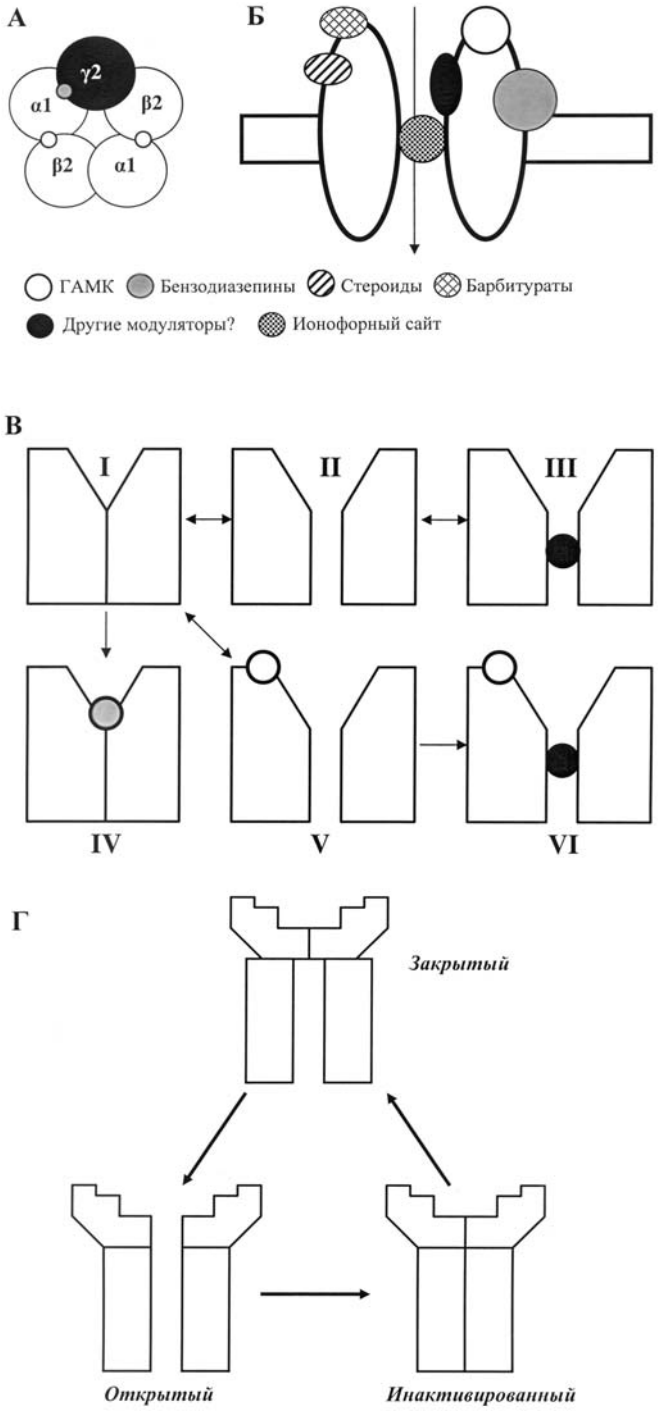


Рис. 1. Строение ГАМК-А рецептора (по [14, 15, 21, 35, 90, 96]): А — пример композиции ГАМК-А рецептора из пяти субъединиц (вид сверху); Б — модель пентамерного рецепторного комплекса с соответствующими сайтами связывания, вид сбоку. Наружная сторона клеточной мембраны сверху, сайты связывания соответствуют сайтам на рис. А; В — состояния ионофора рецептора: I — закрытый канал, II — спонтанно открытый канал, III — спонтанно открытый канал, заблокированный ионофорным блокатором X (доступ к канальному сайту связывания — только при открытом состоянии канала); IV — закрытый канал, при котором ионофорный лиганд У связывается с доступным сайтом в районе ионофора, V — лиганд (ГАМК)-активированный открытый канал, VI — открытый канал, заблокированный ионофорным блокатором X (доступ к канальному сайту связывания только при открытом состоянии канала); Г — динамическая модель ионофора

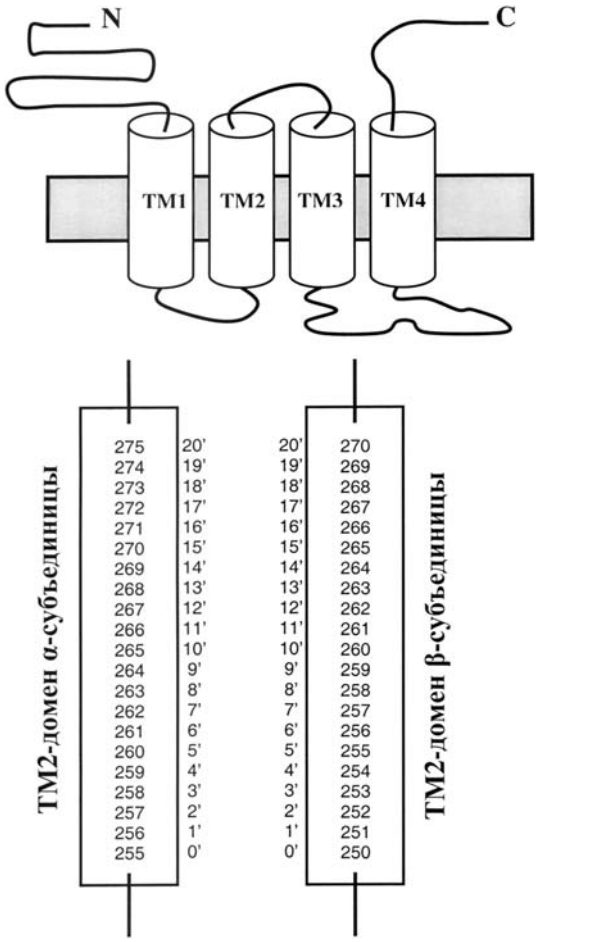


Рис. 2. Строение "ионофорных" субъединиц ГАМК-А рецептора (по [53, 54, 58, 59, 123], с модификациями). TM2-домены формируют ионофор; аминокислотам этих доменов присвоены позиции-сектора (0—20). Дистальные части TM2-домена β-субъединиц рецептора и их "петли" между доменами TM1 и TM2 отвечает за ионную селективность и воротные свойства хлорного канала.

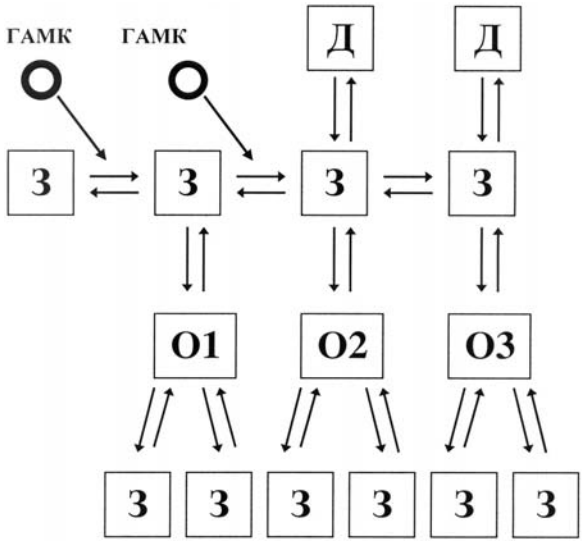


Рис. 3. Кинетическая модель канала ГАМК-А рецептора (по [39, 114], с модификациями). Модель включает кратковременные закрытые (З) состояния, два этапа связывания ГАМК, три различных открытых состояния ионофора (О1-О3), и несколько долговременных десенситизованных (Д) состояний канала

фектор рецептора — его хлорный канал — исследован гораздо менее, несмотря на появление недавних интересных работ в этой области [52—54, 71, 74, 99, 101, 115, 127] (см. также обзор [66]). В то же время, большое количество патологий в настоящее время объединяется в группу "каналопатий", в основе которых лежит дизрегуляция работы рецепторных ионных каналов [11, 35, 62]. С этой точки зрения, понимание того, как организован ионофор ГАМК-А рецепторов, необходимо как для понимания работы ГАМК-ергической системы мозга и ее роли в норме и патологии [3, 6, 7], так и для создания новых каналотропных нейротропных препаратов различного действия [30][1].

Как уже отмечалось, П, К, ПЦ, Л, БЛ, БФ, циклические пестициды и НБ являются хемоконвульсантами, блокирующими ионофор ГАМК-А-рецептора [1, 8, 47, 50, 75, 97, 104, 106, 125]. Конвульсант НБ [1, 8, 41, 42] обладает особенно высокой способностью блокировать хлорный ток, причем необратимо. Нейростероид дегидроэпиандростенон и ряд циклодиеновых инсектицидов также способны блокировать ионофор, подавляя хлорные токи [17, 36, 104, 105]. Общей особенностью данных конвульсантов является цикличность их молекул, позволяя рассматривать их как общую группу "циклических ГАМК-литических конвульсантов" [67, 75, 88, 89, 97, 106]. Многие из этих препаратов обладают сходством химического строения и/или конформации молекул [8, 45, 75, 125] (табл. 1).

Долгое время считалось, что эти вещества, связываясь внутри ионофора, обладают прямым действием на хлорный канал ГАМК-А рецепторов, физически преграждая путь ионам хлора по "принципу пробки" [16, 91] (рис. 3). Изначально предполагалось также, что эти лиганды (с различной степенью специфичности и в различных положениях) связываются и действуют через один "общий" конвульсантный сайт [67, 111, 125] (рис. 4). Способность ионофорных лигандов вытеснять друг друга с мест связывания на ионофоре ([36, 111]; табл. 1) также свидетельствовала в пользу общности "конвульсантного" сайта связывания в области ионофора. В литературе, однако, в течение долгого времени отсутствовало единое мнение о природе этого сайта. Так, например, различные авторы называли его пикротоксиновым сайтом [17, 20, 57, 105] или рецептором [49, 50, 90, 106, 121], пикротоксининовым сайтом [69, 85] или рецептором [51], коразоловым (пентилентетразолиевым) сайтом [4], сайтом связывания TBPS [51, 61], а также конвульсантным, ионофорным или канальным сайтом [66, 73, 75, 88, 89, 95, 103, 106, 111, 125].

В настоящее время ясно, что данная картина не соответствует действительности, поскольку сайты связывания различных конвульсантов на ионофоре ГАМК-А рецепторов не идентичны друг другу [4, 16, 49, 55, 56, 72, 77]. Кроме того, название сайта пикротоксиновым или коразоловым не отражает факта связывания многих других лигандов, а названия "ионофорный" или "канальный" справедливы лишь с формальной точки зрения, отражая локализацию связывания блокаторов хлорных токов вблизи ионофора рецептора. Таким образом, ионофорная область ГАМК-А рецептора, по-видимому, гетерогенна и представляет собой целый кластер различных перекрывающихся и взаимодействующих сайтов [67].

[1] См. также: Bloomquist J.R. Chloride channels as tools for developing selective insecticides // Arch. Insect Biochem. Physiol. — 2003. — Vol. 54. — P. 145—156.

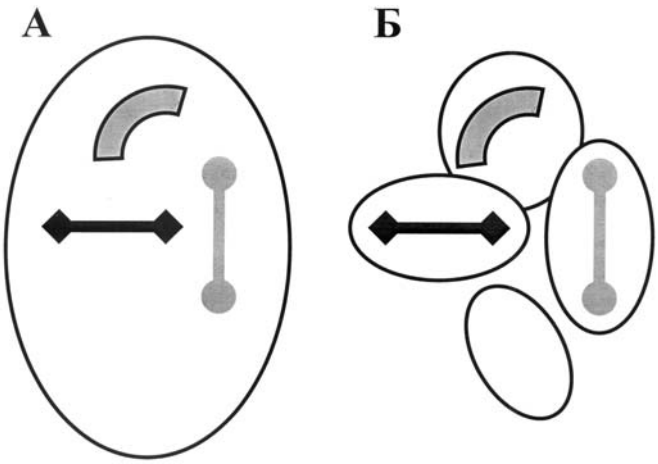


Рис. 4. Гипотезы организации ионофорного сайта и связывания различных молекул лигандов: А — общий "ионофорный" сайт (лиганды связываются по общему сайту, но в различных положениях), Б — полисайтная гипотеза (наличие множества сайтов, возможно, частично перекрывающихся)

Вещества, действующие на ионофор ГАМК-А-рецептора, обладают сложной и различной кинетикой ассоциации и диссоциации, а также множественностью сайтов связывания на рецепторе (причем как в области ионофора, так и за его пределами) [16, 27, 28, 40, 65, 73, 77, 114, 120]. Более того, данные лиганды характеризуются тонкими взаимодействиями не только между собой, но и с другими модуляторами ГАМК, сайты связывания которых удалены от области ионофора [80, 93, 95, 102]. Ряд конвульсантов (П, БФ, БЛ, Л) по-видимому, имеют доступ к сайтам связывания и при закрытом состоянии хлорного канала рецептора [28], указывая на некоторую удаленность последних непосредственно от области самой поры канала.

Таким образом, полная картина организации хлорного ионофора, его специфических сайтов и их взаимосвязей требует дальнейшего изучения и анализа [3, 4, 55]. В настоящей работе применен анализ имеющихся данных на трех уровнях. Во-первых, нами рассматриваются фармакологические свойства лигандов, связывающихся с ионофором ГАМК-А-рецепторов, а также данные об их возможном взаимодействии. Таким образом, взаимодействие между лигандами может указать на возможное перекрывание (или совпадение) их сайтов связывания. С другой стороны, в работе анализируются данные мутагенеза, позволяющие ассоциировать конкретный локус ионофора с эффективным связыванием (или нарушением такового) конкретного лиганда или лигандов. Нарушение связывания сразу двух различных лигандов при мутации одного локуса, таким образом, трактуется как свидетельство в пользу участия данного локуса ионофора в перекрывании/общности пространственной локализации сайтов связывания двух лигандов. Наконец, данные по ГАМК-А рецепторам сопоставлялись с известными сведениями о связывании ГАМК-литических ионофорных блокаторов по другим (гомологичным) канальным рецепторам. На основании приводимых данных реконструируется конвульсант-связывающая область хлорного ионофора ГАМК-А рецепторов.

Ионофорные сайты и их лиганды

В табл. 1 суммированы данные об особенностях взаимодействия с ионофором ГАМК-А рецепторов основных из-

вестных веществ-блокаторов хлорного тока. Как уже отмечалось, несмотря на изначально постулируемый сходный механизм действия, на самом деле их эффекты демонстрируют существенную гетерогенность. Это же в полной мере относится и к характеристикам их взаимодействия с ионофором (табл. 1). Принципиально важный вопрос для понимания устройства ионофора ГАМК-А рецептора заключается в том, как расположены сайты связывания ионофорных лигандов относительно друг друга? В литературе указывалось, что данные сайты могут перекрываться и, следовательно, располагаться поблизости один от другого на внутренней поверхности ионофора [3, 4]. Детальные, хотя и неполные, нейрогенетические исследования позволяют нам оценить локализацию различных сайтов связывания в зависимости от мутаций аминокислот в определенных ключевых позициях ионофор-образующего ТМ2-домена β-субъединиц ГАМК-А-рецепторов (рис. 5 и 6, табл. 1 и 2).

Согласно общепринятой номенклатуре, ТМ2 каждой из пяти субъединиц рецептора разделен на 20 секторов или сегментов. При этом валину в положении 251 присвоен номер 1, а глутамину в положении 270 — номер 20 [53] (рис. 2). Показано, например, что сектора 2, 6, 15 и 19 являются важными для связывания П с ГАМК-А-рецептором, а также рецептором глицина [28] (см. детали в табл. 1 и 2). Мутации в секторе 15 критичны для связывания П с глициновым рецептором, однако в ГАМК-А-рецепторе

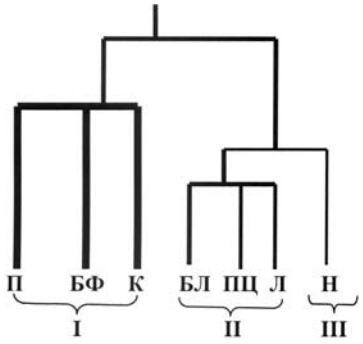


Рис. 5. Кластеризация лигандов хлорного ионофора по степени сходства с П (обозначения см. в табл. 1)

влияли на чувствительность к П лишь частично, поскольку способность ГАМК усиливать блок ионофора П у данных мутантов резко падала, однако не была полностью утрачена (там же). Рассмотрим некоторые сайты ионофора ГАМК-А рецепторов более подробно.

Пикротоксиновый сайт

Поскольку П эффективно подавляет ионные токи не только через ионофор ГАМК-А рецепторов ЦНС [84, 88], но и ряда других ионотропных рецепторов (табл. 1, 2), можно считать, что П является наиболее "классическим" и универ-

Таблица 1

Сравнительный анализ свойств блокаторов хлорного ионофора ГАМК-А-рецепторов

Свойства	Ионофорные лиганды						
	П	БФ	БЛ	К	ПЦ	Л	НБ
Характер блока хлорного тока							
Конкурентность	-/+	-	-/+	+	-	+	-
Обратимость	+	+	+	+	+	+	-
Потенциал-независимость	+	+	+	+	-	+	+
Доступ к сайту при закрытом канале	+	+	+		+?	+	
Эффекты на состояния Cl- канала							
Влияние на частоту открытий канала		0		-	+		
Влияние на длительность пребывания в открытом состоянии	0	0		0	-		
Влияние на частоту закрытых состояний	+	+					
Влияние на длительность пребывания в закрытом состоянии	+	+		+	+		
Структурно-конформационное сходство							
Сходство с пикротоксином	+	+	+	+	-	-	-
Сходство с другими лигандами	БЛ, К, БФ		К	БЛ, БФ	Л	ПЦ	БФ
Способность вытеснять БФ (TBPS)	+	+	+	+			-
Гидрофобность молекулы	+	+		-	-		
Подавление связывания агонистов (ГАМК, мусцимола)	-	-	-	0	-	+	
Данные мутагенеза ТМ2 (см. табл. 2)							
Чувствительность к мутациям в секторе 2	+	+		-		-	
Чувствительность к мутациям в секторе 6	+			+	+/-	-	
Чувствительность к мутациям в секторе 9	+	-	-	-	-	-	
Блок Cl- каналов других ионофорных рецепторов (см. табл. 3)	+			+			
Литература	[16, 22, 84, 97, 100]	[16, 61]*	[49, 50, 75, 80]	[22, 27, 55, 75]	[40]	[40, 108]	[1, 8]
Общее число свойств, сходных с П	15	11	7	9	5	4	1

Примечание. Здесь и далее П — пикротоксин, БФ — бициклофосфаты, БЛ — конвульсантные бутиролактоны, К — коразол, ПЦ — пенициллин, Л — другие лактамы, НБ — норборнан; -/+ смешанный тип (конкурентный и неконкурентный); *частично чувствителен (граница сайта?). 0 — нет эффектов. * См. Hamann M., Desarmenien M., Vanderheyden P. et al. Electrophysiological study of tert-butylbicyclo-phosphorothionate induced block of spontaneous chloride channels // Mol. Pharmacol. — 1990. — Vol. 37. — P. 578—582

Таблица 2

Критические локусы для связывания ионофорных лигандов ТМ2 субъединиц ГАМК-А рецепторов (обозначения см. в табл. 1)

Сектор	Лиганды							Литература
	П	К	ПЦ	БФ	БЛ	ЦП *	U-93631	
1								
2	+	-		+	-	+	+	[19, 55, 61]
3	+			+				[19, 61]
4								
5								
6	+	+	(+)**		+	+	+	[27, 55, 109]
7								
8								
9	+	-	-	-	-			[113]
10								
...								
15	+							[28, 38]
16								
17								
18								
19	+							[28]
20								

Примечание. * Диелдрин; ** Данная мутация снижала, но не полностью элиминирована эффекты ПЦ

Таблица 3

Сравнительный анализ свойств блокаторов хлорного ионофора ГАМК-А и других рецепторов мозга (обозначения — как в табл. 1; ЦП — циклические пестициды)

Рецепторы	Способность подавлять токи через ионофоры других рецепторов							
	П	БФ	БЛ	К	ПЦ	Л	ЦП	НБ
ГАМК-А рецепторы	+	+	+	+	+	+	+	+
N-холинорецепторы	+							
Глициновые рецепторы	+						+	
5-НТ3 рецепторы	+	-		+				
Глутаматные рецепторы	+					-		
Литература	[22, 23, 25, 28, 33, 34, 100, 126]	[25]		[22]	[40]		[115]	[1, 8]

сальным блокатором канальных ионофоров, в том числе ГАМК-А-рецепторов [17, 22, 44]. Поэтому анализ физиологически активных свойств блокаторов ионофора целесообразно проводить, сравнивая их с П. На основании данных табл. 1 можно провести кластерный анализ и выделить лиганды в зависимости от сходства их действия к П (рис. 5). Условно, в зависимости от числа сходных признаков, ионофорные лиганды можно разделить на три группы:

1) П, К и БФ (9—15 признаков сходства с П),
2) БЛ, ПЦ и Л (4—7 признаков сходства с П),
3) НБ (1 признак сходства с П).

П — практически сферическая молекула размером около 9 А [52], неспособная проникать через пору ионофора. Точное место расположение сайта связывания П и механизм его действия до сих пор не ясны [28, 44]. Вместе с тем, важную информацию об устройстве этого сайта могут дать следующие данные. Так, чувствительность сайта П к мутациям в секторах 2 и 6 ТМ2 позволяет допустить, что пикротоксиновый сайт включает сектора 2—6 [19, 109]. В модели, предложенной [127] предполагается, что П проникает глубоко в канал ионофора, связываясь своим гидрофобным фрагментом с сектором 2 ТМ2, тогда как электроотрицательный домен молекулы конвульсанта образует водородные связи с аминокислотами в секторе 6. Считается, что сектор 6 находится возле центра ТМ2 [109], то есть глубоко внутри ионофора и в непосредственной близости к его поре. Особо отметим, что аминокислотный состав сектора 6 ионофора, по-видимому, является общим "консервативным" детерминантом многих ионотропных рецепторов — ГАМК-А, глициновых и др. [100], тогда как сектор 2 варьирует у различных рецепторов данного семейства.

Как уже отмечалось, сектор 15 также является "критическим локусом" в определении характера взаимодействия П с ионофором ГАМК-А рецептора, поскольку мутация в данном секторе приводила к снижению деезависимости связывания П [28]. Данный сектор оказался также важен для действия традиционных позитивных аллостерических модуляторов ГАМК-А-рецепторов — этанола, барбитуратов, стероидов и бензодиазепинов, что позволяет говорить о его роли в потенцировании (модулировании) пикротоксинового сайта, косвенно подтверждая гипотезу о втором, модуляторном (аллостерическом) пикротоксиновом сайте в области секторов 15—19, возможно, также модулирующем воротные свойства канала [28, 38]. В пользу данного

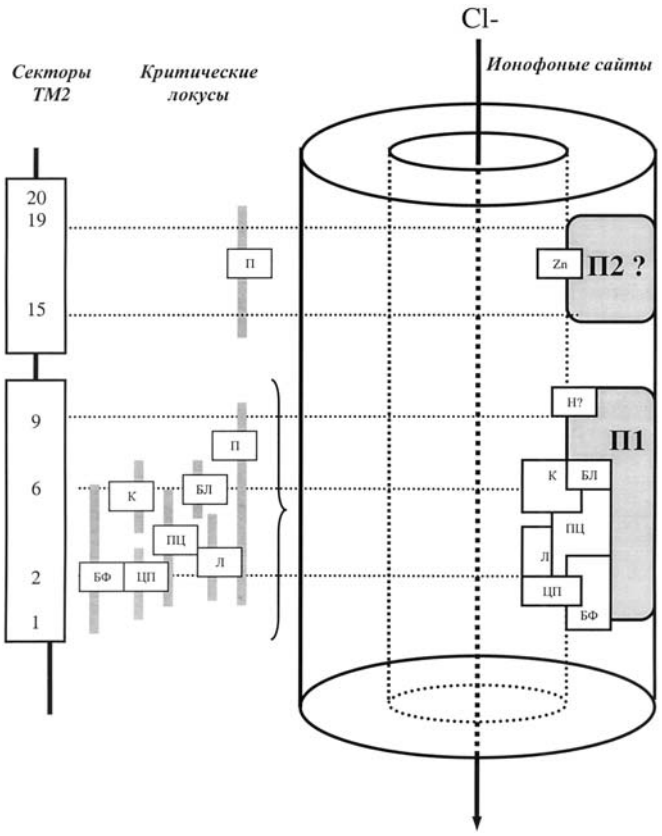


Рис. 6. Модель ионофора по данным нейрогенетических исследований второго трансмембранного домена β-субъединиц ГАМК-А рецепторов, скорректированная с учетом фармакологических данных: П — пикротоксин (П1 — собственно основной пикротоксиновый "большой конвульсантный" сайт, П2 — возможный дополнительный сайт связывания П, выполняющий модуляторные функции), БФ — бициклофосфаты, БЛ — конвульсантные бутиролактоны, К — коразол, ПЦ — пенициллин, Л — другие лактамы, НБ — норборнан, ЦП — циклические пестициды. На рисунке также приведен предполагаемый сайт связывания ионов цинка (Zn, [123], находящийся вверху TM2).

предположения свидетельствуют и данные о важности для связывания П бисульфидных мостиков в секторах 17—20, подтверждая роль данного фрагмента в аллостерической модуляции пикротоксинового сайта [53]. Тот факт, что сектор 17 участвует в связывании П, также указывает на то, что П может иметь несколько сайтов связывания с ионофором ГАМК-А рецепторов — основной (между секторами 2—9) и дополнительный (в области секторов 15—19) (рис. 6) [28] (см., однако, [94]).

В то же время, потенциал-независисмость блока хлорного тока при действии П, а также отсутствие эффектов П на длительность пребывания канала в открытом состоянии не укладываются в общую гипотезу о механизмах простого физического блока данным лигандом открытого ионофора [126]. Добавление ГАМК усиливало эффекты П, на основании чего было сделано предположение о том, что П связывается преимущественно с агонист-связанным ГАМК-А рецептором (возможно, аллостерически стабилизируя его закрытые или десенситизированные состояния) [28, 84] (см. сходные данные об эффектах П в спонтанно открывающихся каналах [82]). По пикротоксиновому сайту, вероятно, связывается и другой селективный ионофорный лиганд U-93631 [17].

Коразоловый сайт

Хотя ранние работы предполагали связывание К с бензодиазепиновым сайтом, деезависимый характер эффектов К и вытеснение TBPS [106] указывает на его связывание с ионофорным "конвульсантным" сайтом [27]. Принято считать, что К связывается по пикротоксиновому сайту, однако механизм его действия малоизучен [4, 27]. Несмотря на ранние данные о возможном дополнительном внутриклеточном сайте связывания К (и П), более недавние сведения указывают на один — экстраклеточный — ионофорный сайт связывания [55]. Интересно, что некоторые БЛ способны ингибировать связывание как П, так и К, подтверждая возможное перекрывание сайтов связывания двух данных конвульсантов [55]. Основной эффект К — снижение частоты открытых состояний канала без эффектов на длительность нахождения канала в открытом состоянии — также напоминает аналогичные эффекты П (и других лигандов, например, диелдрина и U-93631, связывающихся по пикротоксиновому сайту) [55]. Еще одна общая особенность физиологического действия К и П — независимость их эффектов от МП (табл. 1). Наконец, чувствительность всех указанных конвульсантов к мутациям в секторе 6 TM2 β-субъединиц ГАМК-А рецепторов указывает на общность сайтов их связывания с ионофором (см. также данные о неэффективности К при мутации, делающей ГАМК-А рецепторы резистентными к П) [27, 55].

Несмотря на ряд сходных особенностей, К существенно отличается от П во взаимодействии с ГАМК-А рецепторами. Так, К имеет в 1000 раз меньшую афинность к рецепторам, в 10 раз меньшую ассоциацию с сайтом связывания, и быстрее оказывает ингибирующее действие, чем П [55]. Другое важное отличие данных конвульсантов — характер блока хлорного тока — конкурентный у К и более сложный (конкурентный и неконкурентный) — у П (табл. 1). Конкурентный компонент по-видимому не связан у К с действием по сайту связывания самой ГАМК, и скорее всего объясняется аллостерическим стабилизирующим эффектом К (а также П) на закрытое (инактивированное) состояние рецептора [55]. Кроме того, было показано, что отсутствие β-субъединицы в композиции рецепторов приводит к 10—20-кратному увеличению чувствительности к П, U-93631 и диелдрину, тогда как аналогичный феномен не наблюдался для К [55]. Наконец, К нечувствителен (в отличие от П, диелдрина и U-93631) к мутациям в секторе 2 (табл. 1, 2), позволяя предположить, что данный локус находится вне зоны коразолового сайта [55]. Данное обстоятельство было отражено в предложенной полисайтной модели ионофора (рис. 6).

Наконец, помимо ингибирующего, возможен потенцирующий сайт связывания К [27], поскольку была показана способность К усиливать хлорные токи. Второй возможный аллостерический сайт К может напоминать аналогичные "потенцирующие" сайты БЛ и диелдрина (там же), однако при построении модели ионофора (рис. 6) данный гипотетический сайт был опущен.

Бициклофосфатный сайт

TBPS — классический неконкурентный БФ-блокатор хлорного ионофора, механизм действия которого традиционно связывался с "пикротоксиновым" канальным сайтом [27, 76, 85, 89, 93]. Было показано, что TBPS для связывания с ГАМК-А рецептором не требует открытого состояния ионофора [16], не влияет на время нахождения спонтанно открытых каналов в открытом состоянии, однако пролонгирует закрытые состояния канала, приводя

к общему снижению вероятности их открытых состояний [55]. Тот факт, что мутации в секторе 2 кардинально влияют на связывание TBPS, позволяет допустить, что сайт связывания БФ находится в именно этой области ТМ2 субъединиц ГАМК-А-рецептора [25, 61]. Аминокислоты в положении 2 и 3 β-субъединиц наиболее важны для формирования сайта связывания TBPS при создании химерных рецепторов, позволяя отнести их непосредственно в эпицентр бициклофосфатного сайта хлорного ионофора ГАМК-А рецепторов [25, 61] (рис. 6).

Бутиролактонный сайт

После появления данных о конкурентном ингибировании связывания TBPS конвульсантными БЛ [49] было сделано предположение о том, что ГАМК-литические БЛ связываются с ионофором по общему с TBPS "пикротоксиновому" сайту (см. детали в [20, 43, 49—51]). Данное предположение частично совпадает с тем фактом, что П содержит в своей молекуле БЛ-кольцо [121], и, следовательно, химически напоминает БЛ. С другой стороны, ряд авторов указывает на сходство механизмов действия БЛ и другого ионофорного конвульсанта — К [75] (действие которого аналогично, но не идентично П). Кроме того, отмечается способность БЛ аллостерически влиять на связывание TBPS [49, 51], что в целом может быть интерпретировано как связывание БЛ, П и К по перекрывающимся и/или аллостерически взаимодействующим, но не идентичным сайтам на ионофоре (что в любом случае подразумевает позиционирование сайта БЛ рядом с сайтом БФ и К — см. рис. 6).

Более поздние исследования выявили антиконвульсантные свойства у ряда БЛ, позволив предположить, что существует дополнительный лактонный "модулирующий" сайт связывания БЛ на ГАМК-А рецепторе, отвечающий за ГАМК-позитивные эффекты БЛ, либо способность данных БЛ действовать как антагонисты пикротоксинового рецептора [49—51, 121][2].

Хотя в настоящее время неясна природа ионофорного сайта связывания БЛ [43], чувствительность связывания БЛ к мутациям в секторе 6 ТМ2 субъединиц ГАМК-А рецепторов [55] указывает на то, что именно этот фрагмент может быть общим доменом перекрывания сайтов связывания К и П (рис. 2), возможно, задействованным в аллостерической стабилизации рецептора в его инактивированном состоянии [55]. Следует отметить существенные различия как в афинности связывания, так и кинетике ассоциации и диссоциации указанных лигандов [55]. Указывается также, что сайт связывания БЛ [20] отличается от бензодиазепинового, барбитуратного и нейростероидного. На основании имеющихся в настоящее время данных пока сложно позиционировать "бутиролактонный" сайт на ионофоре ГАМК-А-рецепторов. Существуют, однако, сведения [121], что этот сайт может перекрываться с "пикротоксиновым", так как мутации ТМ2, вызывающие нечувствительность ионофора к П, одновременно делают его нечувствительным к аналогичному действию конвульсантных БЛ. Исходя из этого, оба сайта в нашей модели были помещены в непосредственной близости, частично перекрываясь (рис. 6).

[2] См. также: Holland K.D., Mathews G.C., Bolos-Sy A.M. et al. Dual modulation of the gamma-aminobutyric acid type A receptor/ionophore by alkyl-substituted gamma-butyrolactones // Mol. Pharmacol. — 1995. — Vol. 47. — P. 1217—1223.

Пенициллиновый и лактамный сайт(ы)

Как и в случае с К, сайт связывания ПЦ в ранних работах ассоциировался с бензодиазепиновым сайтом [102]. Позднее были получены данные о связывании препарата с ионофорным "пикротоксиновым" сайтом и блокировании им (и другими БЛ антибиотиками) хлорных токов через открытый ионофор ГАМК-А рецептора [40, 65, 70, 92, 108, 109, 114]. Предполагается, что ПЦ снижает хлорную проводимость ионофора ГАМК-А рецептора за счет увеличения частоты открытых состояний при снижении среднего времени нахождения ионофора в открытом состоянии — то есть за счет увеличения доли сверхкоротких открытых состояний [114] (рис. 3). В случае данных сверхкоротких "нестабильных" состояний, ПЦ сильнее ассоциировал и медленнее диссоциировал с ионофором (там же), по-видимому, осуществляя физический блока ионофора. С этой точкой зрения согласуются данные о способности ПЦ блокировать спонтанно открывающиеся каналы ГАМК-А рецепторов (в отсутствие ГАМК) [70] (табл. 1).

Регистрируемое при этом гипервозбуждение нервных клеток и их спонтанные разряды могут наблюдаться на фоне деполяризационного сдвига МП нейронов, нетипичного для действия других конвульсантов [4]. Отмечается также зависимость данных эффектов от самого МП: так, клетки с низким МП в целом гораздо более чувствительны к деполяризационным эффектам ПЦ, а клетки с высокими МП порядка 80 мВ — нечувствительны вообще [4]. Последнее позволяет заключить, что ПЦ проявляет слабые ГАМК-литические свойства в клетках с высоким МП, вызывая лишь деполяризационный сдвиг в клетках с меньшими МП. Можно допустить, что экспозиция сайта ПЦ зависит не только от действия веществ-модуляторов, но может быть вызвана МП-зависимыми конформационными изменениями ГАМК-А-рецептора [4].

Чувствительность связывания П и ПЦ к точечным мутациям в секторе 6 ТМ2 субъединиц ГАМК-А рецептора [109] указывает на то, что (как и в случае К) этот фрагмент может быть общим доменом перекрывания сайтов П и ПЦ (рис. 6). Однако тот факт, что при данной мутации у П исчезала способность блокировать ионофор, а у ПЦ она сильно подавлялась, но не исчезала полностью [109], указывает на то, что сектор 6, по-видимому, находится в эпицентре пикротоксинового сайта и на границе пенициллинового сайта, лишь частично его затрагивая (см. рис. 6, в котором пенициллиновый сайт помещен ниже сектора 6). Вместе с тем, данные [109] указывают на то, что Л также обладают гетерогенностью сайтов связывания на ионофоре ГАМК-А-рецептора. Так, ПЦ и циклоспориновый антибиотик цефозелис связывались по разным сайтам, и поэтому можно допустить, что помимо основного "пенициллинового" сайта, на ионофоре существует еще и дополнительный, "лактамный" сайт связывания ряда цефалоспоринов и других лактамов [109]. Нечувствительность лактамного сайта к мутациям в позиции 6 [109] указывает на то, что этот сайт находится ниже или выше данного сектора, то есть вне пенициллинового сайта (рис. 6).

Сохраненная чувствительность к вызываемому ПЦ блоку ГАМК-активированного хлорного тока при мутации в секторе 9 указывает на то, что сайт связывания ПЦ находится, по-видимому, вне этой зоны [78, 113]. Данное обстоятельство косвенно указывает на то, что сайт связывания ПЦ вряд ли находится выше сектора 6, и что более логично позиционирование его ниже данного сектора (рис.

6). Тот факт, что П в данной ситуации утрачивает способность блокировать хлорный ток (там же) указывает на то, что аминокислоты в данном месте важны для связывания П с ионофором, и скорее всего входят в пикротоксиновый сайт. В то же время, эффекты П чувствительны к мутациям аминокислот в позициях 2, 6, 7 и 9 [61]. Приводимые сведения позволяют допустить, что сайт связывания П представляет собой достаточно большой "карман" в области ионофора ("большой пикротоксиновый сайт", расположенный, по-видимому, между секторами 1 и 9 с центром в области сектора 6), вокруг которого расположены (частично взаимно перекрываясь) сайты связывания других ГАМК-литических конвульсантов (рис. 6).

Другие Л, например, антибиотики цефалоспорины, известны как конкурентные потенциал-зависимые ингибиторы ионофора ГАМК-А рецепторов, явно отличаясь от ПЦ, известного как неконкурентный ингибитор ионофора. Аналогично, другие БЛ (например, имипинем) — также ингибировали ионофор конкурентно и потенциал-независимо (в отличие от ПЦ) [108, 109]. Это позволяет допустить различные механизмы действия (и сайты связывания) ПЦ и других БЛ [40].

Циклические пестициды

Нейротоксические ЦП линдан, α-эндосульфан и диелдрин обладают структурным сходством с молекулой П, ингибируют связывание TBPS с ионофоным сайтом, вызывают судороги и подавляют хлорный ток через канал ГАМК-А рецепторов, позволяя предположить их действие по пикротоксиновому сайту ионофора [65, 67, 115]. Чувствительность некоторых ЦП к мутациям сектора 2 ТМ2-домена [29] (табл. 2) указывает на возможное позиционирование данного сайта в области сектора 2 в предложенной модели ионофора (рис. 6). Нахождение рядом с сайтом ЦП в данной модели сайта связывания БФ также хорошо согласуется с приведенными выше сведениями о возможном перекрывании механизмов связывания данных лигандов. Отметим также, что понятие "сайт ЦП" и его позиционирование в предложенной модели ионофора весьма условны, поскольку различные ЦП, по-видимому, обладают множественными сайтами связывания с ионофором (см. также данные о различной чувствительности к блоку ГАМК-ионофоров между П и ЦП [67]).

Норборнановый сайт

НБ (2, 2-ди(трифторметил)-3, 3-дициано-5, 6-дихлорнорборнан) — наиболее сильный блокатор ионофора — обладает способностью усиливать судорожные ГАМК-литические эффекты П, что может указывать на возможность перекрывания механизмов их действия и, вероятно, сайтов связывания на ионофоре [1, 8, 41, 42]. Поэтому, хотя расположение сайта связывания НБ не известно, и данные мутагенеза для него отсутствуют, на схеме-модели ионофора данный сайт был помещен вблизи пикротоксинового сайта (рис. 6).

Взаимодействие и перекрывание ионофорных сайтов

Как уже указывалось, данные точечного мутагенеза позволяют в общих чертах смоделировать феномен перекрывания сайтов связывания конвульсантов. Не менее важную информацию о пространственном устройстве ионофора можно почерпнуть из фармакологических данных о взаимовлиянии различных лигандов (табл. 1). Аллостерические взаимодействия требуют определенной пространственной близости рецепторных мишеней, и поэтому локализация сайтов связывания различных лигандов может быть уточнена, как указывалось ранее, на основании данных о взаимном влиянии ионофорных лигандов. Модель организации сайтов связывания лигандов-блокаторов хлорного ионофора была скорректирована нами с учетом этих данных и в окончательном виде представлена на рис. 6.

Следует также указать на функциональное взаимодействие сайтов связывания ионофорных лигандов. В частности, психотропные эффекты малых доз ПЦ у крыс [4] изменялись при совместном введении варьирующих доз П и К, демонстрируя перекрывание их фармакологических механизмов. Последнее необязательно следует понимать как прямое вытеснение одних конвульсантов другими, но может быть опосредовано вызываемыми конформационными изменениями в районе ионофора, где и находятся сайты других ионофорных лигандов [3, 4]. Не исключается возможность конформационных взаимодействий указанных агентов с рецептором, приводящих как к изменению хлорных токов через ионофор, так и к изменению чувствительности самого рецептора.

Известно, что взаимодействие различных конвульсантов с ионофором характеризуется сложной и нелинейной кинетикой. Так, блок ионофора П, TBPS, ПЦ и другими конвульсантами усиливается при нахождении канала в открытом состоянии [16, 28, 114]. Ассоциация П и ПЦ с ионофором ГАМК-А-рецептора происходит медленнее при закрытом состоянии ионофора, а диссоциация ПЦ — при нестабильном монолигандном открытом состоянии ГАМК-А-рецептора, чем при стабильном билигандном (там же). П обладает наиболее выраженной зависимостью своих свойств от состояния канала ГАМК-А-рецепторов, но не глициновых рецепторов [28]. По-видимому, за эти свойства отвечают аминокислоты в секторе 15 ТМ2 субъединиц ГАМК-А рецептора. Предполагается также, что П активнее связывается с ГАМК-связанным рецептором [84] и стабилизирует агонист-связанное закрытое состояние рецептора — например, за счет десенситизации или аллостерического блока ионофора (см. также Приложение I).

Дополнительные сведения: неГАМК-ергические рецепторы

Гомологичность организации различных ионофорных рецепторов [66, 81, 101] подразумевает, что строение самого ионофора ГАМК-А-рецептора в целом должно напоминать строение ионофора других гомологичных канальных рецепторов. Иными словами, сведения, полученные с помощью других рецепторов, могут косвенно подтвердить сделанные в данной работе выводы о ГАМК-А ионофорах. Что можно сказать о применимости предложенной нами модели (рис. 6) к другим ионофорным рецепторам?

Сектора 2, 6 и 19 ТМ2-домена β-субъединицы глицинового рецептора являются "критическими локусами" для связывания П. Мутации в секторах 2 и 19 также оказались важны для "ГАМК-А" (ГАМК-С) и глициновых рецепторов (см. дискуссию в [28, 48, 101]). При этом, как уже отмечалось, сектор 6 ТМ2, по-видимому, является главным "консервативным" детерминантом связывания П с ионофорами различных рецепторов [101].

Тем не менее, связывание П с ГАМК-С и глициновыми рецепторами было недеезависимым, тогда как связывание с ГАМК-А и глутаматным рецепторами оказалось выраженно деезависимым [28, 72]. Возможной причиной различного характера связывания П является сектор 15, где критическими для деезависимости являются нейтральные амино-

кислоты аспарагин и глутамин (отсутствующие в глициновых рецепторах) [28]. Их "введение" в глициновый рецептор при помощи мутагенеза привело к выраженному деезависимому характеру действия П (там же). Кроме того, эта мутация изменила характер связывания П — с конкурентного на неконкурентный, подчеркивая важное значение сектора 15 для модуляции взаимодействия "П-ионофор".

В частности, глициновые рецепторы, ионотропные рецепторы глутамата и ГАМК-А рецепторы, содержащие β2 субъединицу, имеют одинаковые аминокислоты в позициях 6 и 19, способные влиять на связывание П (см., например, [25, 100]). Сектор 6 был критичен и для связывания П серотониновыми 5-НТ3 рецепторами [25]. Кроме того, последние два типа рецепторов имеют еще один "критический локус" в позиции 15, отвечающий за деезависимое связывание П [28]. В отличие от ГАМК-А рецепторов, сектор 2 не был критичен для связывания П серотониновыми 5-НТ3 и глициновыми рецепторами [25, 100], по-видимому отражая гетерогенность данного локуса ТМ2 в разных канальных рецепторах (и, скорее всего, его "менее значимое" положение — по-видимому, вне эпицентра сайта связывания П, что хорошо согласуется с предложенной нами моделью; рис. 6).

Помимо блокады ионофора ГАМК-А рецепторов, ЦП подавляют хлорный ток через глициновые рецепторы [115], подчеркивая их общий механизм действия. Тем не менее, ЦП линдан оказался в равной степени эффективен в отношении обоих рецепторов, тогда как эндосульфан и диелдрин были более эффективны при блокаде ГАМК-А (чем глициновых) рецепторов [115] (см. также ГАМК-А-селективные эффекты BIDN [45]). Данное обстоятельство говорит о более сложном характере взаимодействия ЦП с ионофорами канальных рецепторов, требующим дальнейшего изучения.

Заключение

Таким образом, приводимые данные указывают на то, что ионофор ГАМК-А рецепторов представляет собой не один сайт связывания блокаторов хлорного тока, а конгломерат различных сайтов связывания, формирующих общий лиганд-связывающий "карман" в области ионного канала рецептора (ТМ2). С учетом данных мутагенеза, молекулярного моделирования и сведений о фармакологическом взаимодействии лигандов этих сайтов (табл. 1 и 2, рис. 6), лиганд-связывающая область ионофора ГАМК-А рецепторов может быть условно названа "большой пикротоксиновый сайт", синонимичный используемому ранее понятию "конвульсантный сайт". Это обстоятельство отражает тот факт, что пикротоксиновый сайт, по-видимому, составляет эволюционно консервативную основу конвульсант-связывающих зон всех лиганд-активируемых канальных рецепторов. При этом рассмотренная выше способность мутантных ионофорных сайтов быть в ряде случаев П-резистентными, но не утрачивать при этом способности связывать другие лиганды, указывает на автономность гетерогенных сайтов связывания ионофорных блокаторов, кластеризующихся вокруг ионофорного "кармана".

Следует особо подчеркнуть, что понимание принципов организации хлорного ионофора ГАМК-А рецепторов важно для поиска и создания новых селективных каналотропных ГАМК-активных препаратов самых различных классов (анксиолитики, анти-эпилептики и др.), воздействующих на сайты связывания конвульсантов и модулирующие тонкие взаимодействия между ними.

Понимание сложной архитектоники ионофорных сайтов ГАМК-А рецептора необходимо в силу еще нескольких причин. Во-первых, знание взаиморасположения и функциональных взаимодействий данных сайтов позволит создать высокоафинные лиганды, которые (действуя на "критические" области ионофора) могут привести к созданию новых препаратов, либо селективно модулирующих конкретные конвульсант-связывающие сайты, либо модулирующих сразу несколько сайтов (связываясь или действуя на зоны их перекрывания). В зависимости от терапевтической цели, применение препаратов обеих групп сможет нормализовать функции ГАМК-ергической системы мозга. Кроме того, важно учитывать, что не только связывание лигандов по сайтам ионофора, но и ионная селективность, и воротные свойства канала [99] детерминированы самой структурой ионофорной области, и могут таким образом определять физиологические свойства ГАМК-А рецепторов. К примеру, состояние ионофора (открытое — закрытое, стабильное-нестабильное) может предопределить характер связывания ионофорного лиганда с собственным сайтом (его доступ к сайту, кинетику связывания и диссоциации). В то же время, связывание ионофорных лигандов, как указывалось выше, в свою очередь способно модулировать свойства ионного канала рецептора, стабилизируя его различные функциональные состояния. Данные реципрокные факторы следует учитывать при рассмотрении работы ионофорных рецепторов ЦНС (реальная молекулярная организация которых намного сложнее, чем описано в предложенной модели (рис. 6), и требует дальнейшего экспериментального изучения и теоретического моделирования). Наконец, понимание принципов организации и работы ионофора ГАМК-А рецепторов может позволить более глобально подойти к проблеме терапии каналопатий, поскольку аналогичные принципы построения моделей ионофоров могут быть применены как к различным рекомбинантным ГАМК-А-рецепторам, так и к другим (не-ГАМК) ионотропным рецепторам.

Рекомендуемая литература: [16, 17, 19, 28, 37, 54, 55, 58, 59, 66, 79, 81, 116, 127]

Список литературы

1. Иванов М.Б. Механизмы формирования повышенной судорожной готовности при интоксикации норборнаном: Дисс. на соискание ученой степени к.м.н. — С-Петербург, 1998. — 15 с.

2. Калуев А.В. Новые проблемы в ГАМК-ергической фармакологии тревожности // Эксп. клин. фармакол. — 1997. — Т. 60, №5. — С. 3—7.

3. Калуев А.В. Полисайтность ГАМК(А)-бензодиазепинового рецепторного комплекса: современные нейрофизиологические перспективы // Конф. 160-лет. каф. физиол. КНУ. — 2002. — С. 53.

4. Калуев А.В. Нейротропные эффекты бензилпенициллина и родственных соединений в экспериментальных моделях стресса у крыс: Дисс. на соискание ученой степени к.б.н. — М., 2002. — 150 с.

5. Калуев А.В., Натт Д.Дж. Новые направления ГАМК-ергической фармакологии тревожности и депрессии // Эксп. клин. фармакол. — 2005. — Т. 67, №6. — С. 3—7.

6. Калуев А.В., Натт Д.Дж. О роли ГАМК в тревоге и депрессии // Эксп. клин. фармакол. — 2005. — Т. 67, №4. — С. 71—76.

7. Калуев А.В. Роль ГАМК в патогенезе тревоги и депрессии — нейрогенетика, нейрохимия и нейрофизиология // Нейронауки. — 2006. — №2. — С. 29—48.

8. Куценко С.А. Основы токсикологии. — С-Пб, 2002. — 256 с.

9. 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.

10. 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.

11. Ashcroft F.M. From molecule to malady // Nature. — 2006. — Vol. 440. — P. 440—447.

12. Atack J.R. Anxioselective compounds acting at the GABA(A) receptor benzodiazepine binding site // Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord. — 2003. — Vol. 2. — P. 213—232.

13. Atack J.R. The benzodiazepine binding site of GABA(A) receptors as a target for the development of novel anxiolytics // Expert Opin. Investig. Drugs. — 2005. — Vol. 14. — P. 601—618.

14. Baumann S.W., Baur R., Sigel E. Subunit arrangement of y-Aminobuturic acid type A receptor // J. Biol. Chem. — 2001. — Vol. 276. — P. 36275—36280.

15. Baumann S.W., Baur R., Sigel E. Forced subunit assembly in alpha1beta2gamma2 GABAA receptors. Insight into the absolute arrangement // J. Biol. Chem. — 2002. — Vol. 277. — P. 46020—46025.

16. Behrends J.C. Modulation by bicuculline and penicillin of the block by t-butyl-bicyclo-phosphorothionate (TBPS) of GABA(A)-receptor mediated Cl(-)-current responses in rat striatal neurones // Br. J. Pharmacol. — 2000. — Vol. 129. — P. 402—408.

17. Bell-Horner C.L., Dibas M., Huang R.Q., Drewe J.A., Dillon G.H. Influence of subunit configuration on the interaction of picrotoxin-site ligands with recombinant GABA(A) receptors // Mol. Brain Res. — 2000. — Vol. 76. — P. 47—55.

18. Bowery N., Enna S.J., Olsen R.W. Six decades of GABA // Biochem. Pharmacol. — Vol. 68. — P. 1477—1478.

19. Buhr A., Wagner C., Fuchs K., Sieghart W., Sigel E. Two novel residues in M2 of the gamma-aminobutyric acid type A receptor affecting gating by GABA and picrotoxin affinity // J. Biol. Chem. — 2001. — Vol. 276. — P. 7775—7781.

20. Canney D.J., Lu H.F., McKeon A.C., Yoon K.W. et al. Structure-activity studies of fluoroalkyl-substituted gamma-butyrolactone and gamma-thiobutyrolactone modulators of GABA(A) receptor function // Bioorg. Med. Chem. — 1998. — Vol. 6. — P. 43—55.

21. Chou K-C. Modelling extracellular domains of GABA-A receptors: subtypes 1, 2, 3, and 5 // Biochem. Biopsych. Res. Commun. — 2004. — Vol. 316. — P. 636—642.

22. Das P., Bell-Horner C.L., Machu T.K., Dillon G.H. The GABA(A) receptor antagonist picrotoxin inhibits 5-hydroxytryptamine type 3A receptors // Neuropharmacol. — 2003. — Vol. 44. — P. 431—438.

23. Das P., Dillon G.H. The 5-HT3B subunit confers reduced sensitivity to picrotoxin when co-expressed with the 5-HT3A receptor // Mol. Brain Res. — 2003. — Vol. 119. — P. 207—212.

24. Das P., Bell-Horner C.L., Huang R.Q., Raut A. et al. Inhibition of type A GABA receptors by L-type calcium channel blockers // Neuroscience. — 2004. — Vol. 124. — P. 195—206.

25. Das P., Dillon G.H. Molecular determinants of picrotoxin inhibition of 5-hydroxytryptamine type 3 receptors // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2005. — Vol. 314. — P. 320—328.

26. Dawson G.R., Wafford K.A., Smith A., Marshall G.R. et al. Anticonvulsant and adverse effects of avermectin analogs in mice are mediated through the gamma-aminobutyric acid(A) receptor // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2000. — Vol. 295. — P. 1051—1060.

27. Dibas M.I., Dillon G.H. The central nervous system convulsant pentylenetetrazole stimulates gamma-aminobutyric acid (GABA)-activated current in picrotoxin-resistant GABA(A) receptors in HEK293 cells // Neurosci. Lett. — 2000. — Vol. 285. — P. 193—196.

28. Dibas M.I., Gonzales E.B., Das P., Bell-Horner C.L., Dillon G.H. Identification of a novel residue within the second transmembrane domain that confers use-facilitated block by picrotoxin in glycine alpha 1 receptors // J. Biol. Chem. — 2002. — Vol. 277. — P. 9112—9117.

29. Edwards M.D., Lees G. Modulation of a recombinant invertebrate gamma-aminobutyric acid receptor-chloride channel complex by isoflurane: effects of a point mutation in the M2 domain // Br. J. Pharmacol. — 1997. — Vol. 122. — P. 726—732.

30. Eldefrawi A.T., Eldefrawi M.E. Receptors for gamma-aminobutyric acid and voltage-dependent chloride channels as targets for drugs and toxicants // FASEB J. — 1987. — Vol. 1. — P. 262—271.

31. El-Etr M., Akwa Y., Robel P., Baulieu E.E. Opposing effects of different steroid sulfates on GABAa receptor-mediated chloride uptake // Brain Res. — 1998. — Vol. 790. — P. 334—338.

32. Engblom A.C., Carlson B.X., Olsen R.W., Schousboe A., Kristiansen U. Point mutation in the first transmembrane region of the beta 2 subunit of the gamma-aminobutyric acid type A receptor alters desensitization kinetics of gamma-aminobutyric acid- and anesthetic-induced channel gating // J. Biol. Chem. — 2002. — Vol. 277. — P. 17438—17447.

33. Erkkila B.E., Weiss D.S., Wotring V.E. Picrotoxin-mediated antagonism of alpha3beta4 and alpha7 acetylcholine receptors // Neuroreport. — 2004. — Vol. 15. — P. 1969—1973.

34. Etter A., Cully D.F., Liu K.K., Reiss B. et al. Picrotoxin blockade of invertebrate glutamate-gated chloride channels: subunit dependence and evidence for binding within the pore // J. Neurochem. — 1999. — Vol. 72. — P. 318—326.

35. Felix R. Channelopathies: ion channel defects linked to heritable clinical disorders // J. Med. Genet. — 2000. — Vol. 37. — P. 729—740.

36. Ffrench-Constant R.H., Rocheleau T.A., Steichen J.C., Chalmers A.E. A point mutation in a Drosophila GABA receptor confers insecticide resistance // Nature. — 1993. — Vol. 363. — P. 449—451.

37. Filippova N., Wotring V.E., Weiss D.S. Evidence that the TM1-TM2 loop contributes to the rho1 GABA receptor pore // J. Biol. Chem. — 2004. — Vol. 279. — P. 20906—20914.

38. Findlay G.S., Ueno S., Harrison N.L., Harris R.A. Allosteric modulation in spontaneously active mutant gamma-aminobutyric acidA receptors // Neurosci. Lett. — 2001. — Vol. 305. — P. 77—80.

39. Fisher J.L., Hinkle D.J., Macdonald R.L. Loreclezole inhibition of recombinant alpha1beta1gamma2L GABA(A) receptor single channel currents // Neuropharmacology. — 2000. — Vol. 39. — P. 235—245.

40. Fujimoto M., Munakata M., Akaike N. Dual mechanisms of GABAA response inhibition by beta-lactam antibiotics in the pyramidal neurones of the rat cerebral cortex // Br. J. Pharmacol. — 1995. — Vol. 116. — P. 3014—3020.

41. Golovko A.I., Sofronov G.A., Kljuntina T.V., Ivanov M.B., Sviderskij O.A. Nornornan is the irreversible ligand for chloride channels of GABAa receptors // 6th Inter. Neurotox. Assoc. Conf. — 1996. — P. 28.

42. Golovko A.I., Ivanov M.B., Kljuntina T.V., Sofronov G.A., Sviderskij O.A., Shilov V.V. Formation of elevated sensitivity to seizures induced by a single administration of norbornan // Bull. Eksp. Biol. Med. — 1997. — Vol. 123. — P. 60—62.

43. Gonzales E.B., Bell-Horner C.L., de la Cruz M.A., Ferrendelli J.A., Covey D.F., Dillon G.H. Enantioselectivity of alpha-benzyl-alpha-methyl-gamma-butyrolactone-mediated modulation of anticonvulsant activity and GABA(A) receptor function // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2004. — Vol. 309. — P. 677—683.

44. Gurley D., Amin J., Ross P.C., Weiss D.S., White G. Point mutations in the M2 region of the alpha, beta, or gamma subunit of the GABAA channel that abolish block by picrotoxin // Recept. Channels. — 1995. — Vol. 3. — P. 13—20.

45. Hamon A., Le Corronc H., Hue B., Rauh J.J., Sattelle D.B. BIDN, a bicyclic dinitrile convulsant, selectively blocks GABA-gated Cl- channels // Brain Res. — 1998. — Vol. 780. — P. 20—26.

46. Hamann M., Rossi D.J., Attwell D. Tonic and spillover inhibition of granule cells control information flow through cerebellar cortex // Neuron. — 2002. — Vol. 33. — P. 625—633.

47. Hansen S.L., Sperling B.B., Sanchez C. Anticonvulsant and antiepileptogenic effects of GABAA receptor ligands in pentylenetetrazole-kindled mice // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. — 2004. — Vol. 28. — P. 105—113.

48. Hawthorne R., Lynch J.W. A picrotoxin-specific conformational change in the glycine receptor M2-M3 loop // J. Biol. Chem. — 2005. — Vol. 280. — P. 35836—35843.

49. Holland K.D., McKeon A.C., Covey D.F., Ferrendelli J.A. Binding interactions of convulsant and anticonvulsant gamma-butyrolactones and gamma-thiobutyrolactones with the picrotoxin receptor // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1990. — Vol. 254. — P. 578—583.

50. Holland K.D., Yoon K.W., Ferrendelli J.A., Covey D.F., Rothman S.M. Gamma-butyrolactone antagonism of the picrotoxin receptor: comparison of a pure antagonist and a mixed antagonist/inverse agonist // Mol. Pharmacol. — 1991. — Vol. 39. — P. 79—84.

51. Holland K.D., Bouley M.G., Covey D.F., Ferrendelli J.A. Alkyl-substituted gamma-butyrolactones act at a distinct site allosterically linked to the TBPS/picrotoxinin site on the GABAA receptor complex // Brain Res. — 1993. — Vol. 615. — P. 170—174.

52. Horenstein J., Akabas M.H. Location of a high affinity Zn^{2+} binding site in the channel of alpha1beta1 gamma-aminobutyric acid A receptors // Mol. Pharmacol. — 1998. — Vol. 53. — P. 870—877.

53. Horenstein J., Wagner D.A., Czajkowski C., Akabas M.H. Protein mobility and GABA-induced conformational changes in GABA(A) receptor pore-lining M2 segment // Nat. Neurosci. — 2001. — Vol. 4. — P. 477—485.

54. Horenstein J., Riegelhaupt P., Akabas M.H. Differential protein mobility of the gamma-aminobutyric acid, type A, receptor alpha and beta subunit channel-lining segments // J. Biol. Chem. — 2005. — Vol. 280. — P. 1573—1581.

55. Huang R.Q., Bell-Horner C.L., Dibas M.I., Covey D.F., Drewe J.A., Dillon G.H. Pentylenetetrazole-induced inhibition of recombinant gamma-aminobutyric acid type A (GABA(A)) receptors: mechanism and site of action // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2001. — Vol. 298. — P. 986—995.

56. Huang R.Q., Chen Z., Dillon G.H. Molecular basis for modulation of recombinant alpha1beta2gamma2 GABAA receptors by protons // J. Neurophysiol. — 2004. — Vol. 92. — P. 883—894.

57. Ito Y., Ho I.K. Studies on picrotoxin binding sites of GABAA receptors in rat cortical synaptoneurosomes // Brain Res. Bull. — 1994. — Vol. 33. — P. 373—378.

58. Jensen M.L., Timmermann D.B., Johansen T.H., Schousboe A., Varming T., Ahring P.K. The beta subunit determines the ion selectivity of the GABAA receptor // J. Biol. Chem. — 2002. — Vol. 277. — P. 41438—41447.

59. Jentsch T.J., Stein V., Weinreich F., Zdebnik A.A. Molecular structure and physiological function of chloride channels // Physiol. Rev. — 2001. — Vol. 82. — P. 503—568.

60. Jung M.E., Lal H., Gatch M.B. The discriminative stimulus effects of pentylenetetrazole as a model of anxiety: recent developments // Neurosci. Biobehav. Revs. — 2002. — Vol. 26. — P. 429—439.

61. Jursky F., Fuchs K., Buhr A., Tretter V., Sigel E., Sieghart W. Identification of amino acid residues of GABA(A) receptor subunits contributing to the formation and affinity of the tert-butylbicyclophosphorothionate binding site // J. Neurochem. — 2000. — Vol. 74. — P. 1310—1316.

62. Kaas R.S. The cannelopathies: novel insights into molecular and genetic mechanisms of human diseases // J. Clin. Invest. — 2005. — Vol. 115. — P. 1986—1989.

63. Kalueff A.V., Nutt D.J. Role of GABA in memory and anxiety // Anxiety Depress. — 1997. — Vol. 4 — P. 100—110.

64. Kaminski R.M., Tochman A.M., Dekundy A., Turski W.A., Czuczwar S.J. Ethosuximide and valproate display high efficacy against lindane-induced seizures in mice // Toxicol. Lett. — 2004. — Vol. 154. — P. 55—60.

65. Katayama N., Tokutomi N., Nabekura J., Akaike N. Penicillin-induced triphasic modulation of GABAA receptor-operated chloride current in frog sensory neuron // Brain Res. — 1992. — Vol. 595. — P. 249—255.

66. Korpi E.R., Grunder G., Luddens H. Drug interactions at GABAa receptors // Progr. Neurobiol. — 2002. — Vol. 67. — P. 113—159.

67. Le Corronc H., Alix P., Hue B. Differential sensitivity of two insect GABA-gated chloride channels to dieldrin, fipronil and picrotoxinin // J. Insect Physiol. — 2002. — Vol. 48. — P. 419—431.

68. 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.

69. Lindane. Environmental health criteria 124 // WHO Report. — 1991. — WHO, Geneva — 208 p.

70. Lindquist C.E., Dalziel J.E., Cromer B.A., Birnir B. Penicillin blocks human alpha 1 beta 1 and alpha 1 beta 1 gamma 2S GABAA channels that open spontaneously // Eur. J. Pharmacol. — 2004. — Vol. 496. — P. 23—32.

71. Luddens H., Lang H.J., Korpi E.R. Structure-activity relationship of furosemide-derived compounds as antagonists of cerebellum-specific GABA(A) receptors // Eur. J. Pharmacol. — 1998. — Vol. 344. — P. 269—277.

72. Lynch J.W., Rajendra S., Barry P.H., Schofield P.R. Mutations affecting the glycine receptor agonist transduction mechanism convert the competitive antagonist, picrotoxin, into an allosteric potentiator // J. Biol. Chem. — 1995. — Vol. 270. — P. 13799—13806.

73. Maksay G. From kinetics and thermodynamics of GABAa receptor binding to ionophore function // Neurochem. Int. — 1996. — Vol. 29. — P. 361—370.

74. Maksay G. Activation of ionotropic receptors and thermodynamics of binding // Neurochem. Int. — 2005. — Vol. 46. — P. 281—291.

75. Maksay G., Molnar P., Gruber L. Common modes of action of gamma-butyrolactones and pentylenetetrazole on the GABAA receptor-ionophore complex // Eur. J. Pharmacol. — 1994. — Vol. 288. — P. 61—68.

76. Maksay G., Molnar P., Simonyi M. Thermodynamics and kinetics of t-butylbicyclophosphorothionate binding differentiate convulsant and depressant barbiturate stereoisomers acting via GABAA ionophores // Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. — 1996. — Vol. 353. — P. 306—313.

77. Maksay G., Korpi E.R., Uusi-Oukari M. Bimodal action of furosemide on convulsant [3H]EBOB binding to cerebellar and cortical GABA(A) receptors // Neurochem. Int. — 1998. — Vol. 33. — P. 353—358.

78. Maksay G., Thompson S.A., Wafford K.A. The pharmacology of spontaneously open alpha 1 beta 3 epsilon GABA A receptor-ionophores // Neuropharmacol. — 2003. — Vol. 44. — P. 994—1002.

79. Martin I.L., Dunn S.M. GABA receptors // Tocris Revs — 2002. — N 20. — P. 1—8.

80. Matthews G.G., Bolos-Sy A.M., Covey D.F. et al. Physiological comparison of a-ethyl-a-methyl-y-thiobutyrolactone with benzodiazepine and barbiturate modulators of GABAa receptors // Neuropharmacol. — 1996. — Vol. 35. — P. 123—136.

81. Meir A., Ginsburg S., Butkevich A., Kachalsky S.G., Kaiserman I., Ahdut R., Demirgoren S., Rahamimoff R. Ion channels in presynaptic nerve terminals and control of transmitter release // Physiol. Revs — 1999. — Vol. 79. — P. 1020—1088.

82. Mortensen M., Wafford K.A., Wingrove P., Ebert B. Pharmacology of GABA(A) receptors exhibiting different levels of spontaneous activity // Eur. J. Pharmacol. — 2003. — Vol. 476. — P. 17—24.

83. Newell J.G., McDevitt R.A., Czajkowski C. Mutation of glutamate 155 of the GABAA receptor beta2 subunit produces a spontaneously open channel: a trigger for channel activation // J. Neurosci. — 2004. — Vol. 24. — P. 11226—11235.

84. Newland C.F., Cull-Candy S.G. On the mechanism of action of picrotoxin on GABA receptor channels in dissociated sympathetic neurones of the rat // J. Physiol. — 1992. — Vol. 447. — P. 191—213.

85. Nobrega J.N., Richter A., Burnham W.M., Loscher W. Alterations in the brain GABAA/benzodiazepine receptor-chloride ionophore complex in a genetic model of paroxysmal dystonia: a quantitative autoradiographic analysis // Neuroscience. — 1995. — Vol. 64. — P. 229—239.

86. 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.

87. Nutt D.J. Making sense of GABA(A) receptor subtypes: is a new nomenclature needed? // J Psychopharmacol. — 2005. — Vol. 19. — P. 219—220.

88. Olsen R.W., Leeb-Lundberg F., Napioas C. Picrotoxin and convulsant binding sites in mammalian brain // Brain Res. Bull. — 1980. — Vol. 5. — P. 217—221.

89. Olsen R.W., McCabe R.T., Wamsley J.K. GABAA receptor subtypes: autoradiographic comparison of GABA, benzodiazepine, and convulsant binding sites in the rat central nervous system // J. Chem. Neuroanat. — 1990. — Vol. 3. — P. 59—76.

90. Olsen R.W., Chang C-S.S., Li G., Hanchar H.J., Wallner M. Fishing for allosteric sites on GABAa receptors // Biochem. Pharmacol. — 2004. — Vol. 68. — P. 1675—1684.

91. Omrani A., Fathollahi Y., Almasi M., Semnanian S. et al. Contribution of ionotropic glutamate receptors and voltage-dependent calcium channels to the potentiation phenomenon induced by transient pentylenetetrazol in the CA1 region of rat hippocampal slices // Brain Res. — 2003. — Vol. 959. — P. 173—181.

92. Ostojic Z.S., Ruzdijic S., Car M., Rakic L., Veskov R. The connection between absence-like seizures and hypothermia induced by penicillin: possible implication on other animal models of petit mal epilepsy // Brain Res. — 1997. — Vol. 777. — P. 86—94.

93. Peris J., Shawley A., Dawson R., Abendschein K.H. Regulation of 35S-TBPS binding by bicuculline is region specific in rat brain // Life Sci. — 1991. — Vol. 49. — P. PL49—PL54.

94. Perret P., Sarda X., Wolff M., Wu T.T., Bushey D., Goeldner M. Interaction of non-competitive blockers within the gamma-aminobutyric acid type A chloride channel using chemically reactive probes as chemical sensors for cysteine mutants // J. Biol. Chem. — 1999. — Vol. 274. — P. 25350—25354.

95. Rabe H., Picard R., Uusi-Oukari M. et al. Coupling between agonist and chloride ionophore sites of the GABAa receptor: agonist/antagonist efficacy of 4-PIOL // Eur. J. Pharmacol. — 2000. — Vol. 409. — P. 233—242.

96. 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.

97. Rossi J., Ritche G.D., McInturf S., Nordholm A.F. Reduction of motor seizures in rats induced by the ethyl bicyclophosphate trimethylolpropane phosphate (TMPP) // Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry — 2001. — Vol. 25. — P. 1323—1340.

98. Sandford J.J., Argyropoulos S.V., Nutt D.J. The psychobiology of anxiolytic drugs. Part 1: Basic neurobiology // Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol. 88. — P. 197—212.

99. Scheller M., Forman S.A. Coupled and uncoupled gating and desensitization effects by pore domain mutations in GABA(A) receptors // J. Neurosci. — 2002. — Vol. 22. — P. 8411—8421.

100. Shan Q., Haddrill J.L., Lynch J.W. A single beta subunit M2 domain residue controls the picrotoxin sensitivity of alpha-beta glycine receptor chloride channels // J. Neurochem. — 2001. — Vol. 76. — P. 1109—1120.

101. Shan Q., Haddrill J.L., Lynch J.W. Comparative surface accessibility of a pore-lining threonine residue (T6') in the glycine and GABA(A) receptors // J. Biol. Chem. — 2002. — Vol. 277. — P. 44845—44853.

102. Shiraishi H., Ito M., Go T., Mikawa H. High doses of penicillin decreases [3H]flunitrazepam binding sites in rat neuron primary culture // Brain Dev. — 1993. — Vol. 15. — P. 356—361.

103. Sinkkonen S.T., Uusi-Oukari M., Tupala E. Characterization of gamma-aminobutyrate type A receptors with atypical coupling between agonist and convulsant binding sites in discrete brain regions // Mol. Brain Res. — 2001. — Vol. 86. — P. 168—178.

104. Sinkkonen S.T., Rabe H., Luddens H., Korpi E.R. Evidence for a reduction of coupling between GABAA receptor agonist and ionophore binding sites by inorganic phosphate // Neurochem. Res. — 2005. — Vol. 30. — P. 1471—1482.

105. Sousa A., Ticku M.K. Interactions of the neurosteroid dehydroepiandrosterone sulfate with the GABA(A) receptor complex reveals that it may act via the picrotoxin site // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1997. — Vol. 282. — P. 827—833.

106. Squires R.F., Saederup E., Crawley J.N., Skolnick P., Paul S.M. Convulsant potencies of tetrazoles are highly correlated with actions on GABA/benzodiazepine/picrotoxin receptor complexes in brain // Life Sci. — 1984. — Vol. 35. — P. 1439—1444.

107. Steiger J.L., Russek S.J. GABAa receptors: building the bridge between subunit mDNAs, their promoters, and cognate transcription factors // Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 101. — P. 259—281.

108. Sugimoto M., Uchida I., Mashimo T., Yamazaki S. et al. Evidence for the involvement of GABAa receptor blockade in convulsions induced by cephalosporins // Neuropharmacol. — 2003. — Vol. 45. — P. 304—314.

109. Sugimoto M., Fukami S., Kayakiri H., Yamazaki S. et al. The beta-lactam antibiotics, penicillin-G and cefoselis have different mechanisms and sites of action at GABA(A) receptors // Br. J. Pharmacol. — 2002. — Vol. 135. — P. 427—432.

110. Thomas P., Mortensen M., Hosie A.M., Smart T.G. Dynamic mobility of functional GABAA receptors at inhibitory synapses // Nat. Neurosci. — 2005. — Vol. 8. — P. 889—897.

111. Thompson R.G., Menking D.E., Valdes J.J. Comparison of lindane, bicyclophosphate and picrotoxin binding to the putative chloride channel sites in rat brain and Torpedo electric organ // Neurotoxicol. Teratol. — 1990. — Vol. 12. — P. 57—63.

112. Thompson S.A., Smith M.Z., Wingrove P.B., Whiting P.J., Wafford K.A. Mutation at the putative GABA(A) ion-channel gate reveals changes in allosteric modulation // Br. J. Pharmacol. — 1999. — Vol. 127. — P. 1349—1358.

113. Tierney M.L., Birnir B., Pillai N.P., Clements J.D. et al. Effects of mutating leucine to threonine in the M2 segment of alpha1 and beta1 subunits of GABAA alpha1beta1 receptors // J. Membr. Biol. — 1996. — Vol. 154. — P. 11—21.

114. Twyman R.E., Green R.M., MacDonald R.L. Kinetics of open channel block by penicillin of single GABAA receptor channels from mouse spinal cord neurones in culture // J. Physiol. — 1992. — Vol. 445. — P. 97—127.

115. Vale C., Fonfria E., Bujons J., Messeguer A., Rodriguez-Farre E., Sunol C. The organochlorine pesticides gamma-hexachlorocyclohexane (lindane), alpha-endosulfan and dieldrin differentially interact with GABA(A) and glycine-gated chloride channels in primary cultures of cerebellar granule cells // Neuroscience. — 2003. — Vol. 37. — P. 397—403.

116. Vassilatis D.K., Elliston K.O., Paress P.S., Hamelin M. et al. Evolutionary relationship of the ligand-gated ion channels and the avermectin-sensitive, glutamate-gated chloride channels // J. Mol. Evol. — 1997. — Vol. 44. — P. 501—508.

117. Verleye M., Schlichter R., Gillardin J.M. Interactions of etifoxine with the chloride channel coupled to the GABA(A) receptor complex // Neuroreport. — 1999. — Vol. 10. — P. 3207—3210.

118. Verleye M., Pansart Y., Gillardin J.M. Effects of etifoxine on ligand binding to GABA(A) receptors in rodents // Neurosci. Res. — 2002. — Vol. 44. — P. 167—172.

119. Vicini S., Ortinski P. Genetic manipulations of GABAA receptor in mice make inhibition exciting // Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 103. — P. 109—120.

120. Wang T.L., Hackam A.S., Guggino W.B., Cutting G.R. A single amino acid in gamma-aminobutyric acid rho 1 receptors affects competitive and noncompetitive components of picrotoxin inhibition // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1995. — Vol. 92. — P. 11751—11755.

121. Williams K.L., Tucker J.B., White G., Weiss D.S. et al. Lactone modulation of the gamma-aminobutyric acid A receptor: evidence for a positive modulatory site // Mol. Pharmacol. — 1997. — Vol. 52. — P. 114—119.

122. Wingrove P.B., Wafford K.A., Bain C., Whiting P.J. The modulatory action of loreclezole at the gamma-aminobutyric acid type A receptor is determined by a single amino acid in the beta 2 and beta 3 subunit // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1994. — Vol. 91. — P. 4569—4573.

123. Wooltorton J.R., McDonald B.J., Moss S.J., Smart T.G. Identification of a Zn2+ binding site on the murine GABAA receptor complex: dependence on the second transmembrane domain of beta subunits // J. Physiol. — 1997. — Vol. 505. — P. 633—640.

124. Wooltorton J.R., Moss S.J., Smart T.G. Pharmacological and physiological characterization of murine homomeric beta3 GABA(A) receptors // Eur. J. Neurosci. — 1997. — Vol. 9. — P. 2225—2235.

125. Yagle M., Martin M.W., de Fiebre C.M., de Fiebre N.C., Drewe J.A., Dilon G.H. [3H]Etynylbicycloorthobenzoate ([^{3}H]EBOB) binding in recombinant GABAa receptors // NeuroToxicol. — 2003. — Vol. 24. — P. 817—824.

126. Yoon K.W., Covey D.F., Rothman S.M. Multiple mechanisms of picrotoxin block of GABA-induced currents in rat hippocampal neurons // J. Physiol. — 1993. — Vol. 464. — P. 423—439.

127. Zdorov B.S., Bregestovski P.D. Chloride channels of glycine and GABA receptors with blockers: Monte Carlo minimization and structure-activity relationships // Biophys. J. — 2000. — Vol. 78. — P. 1786—1803.

128. Zhang H.G., Lee H.J., Rocheleau T., Ffrench-Constant R.H., Jackson M.B. Subunit composition determines picrotoxin and bicuculline sensitivity of Drosophila gamma-aminobutyric acid receptors // Mol. Pharmacol. — 1995. — Vol. 48. — P. 835—840.

How is organized the GABA-A chloride ionophore?

KALUEFF A.V.

National Institute of Mental Health, Bethesda, USA

The present paper analyses neuropharmacological and neurogenetics data on distinct functionally and structurally overlapping "ionophore" binding sites of GABA-lytic chemoconvulsant drugs, and maps their model location within a GABA-A receptor chloride ionophore.

***Key words**: GABA-A receptors, chloride ionophore, picrotoxin, pentylenetetrazole, penicillin, other chemoconvulsants, ionophore blockers, modeling of ionophore binding sites*

Метаболический активатор трекрезан: изучение адаптогенных и иммуномодулирующих свойств

ШАБАНОВ П.Д., ГАНАПОЛЬСКИЙ В.П., ЗАРУБИНА И.В., ЖУМАШЕВА А.Б., ЕЛИСТРАТОВ А.А.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Трекрезан, новый отечественный препарат, обладающий широким спектром действия, включая адаптогенные, иммуностимулирующие, антитоксические и психоэнергезирующие свойства. В статье с позиций концепции Н.В.Лазарева об адаптогенах рассматриваются фармакологические свойства трекрезана. Специальный аспект исследований посвящен применению трекрезана в качестве метеоадаптогена и его использованию в военно-медицинской практике.

***Ключевые слова**: трекрезан, адаптация, адаптогены, иммунная система, интерферон, психоэнергизующие свойства*

Введение

В 1958 г. Н.В. Лазарев, в то время возглавлявший кафедру фармакологии Военно-медицинской академии, сформулировал концепцию о существовании особого состояния организма, характеризующегося повышенной резистентностью к действию очень многих повреждающих агентов (состояние неспецифически повышенной сопротивляемости). Он постулировал, что этого состояния можно добиться двумя путями: постепенно приучая организм к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды или однократным (курсовым) введением некоторых лекарственных препаратов. Последние Н.В. Лазарев назвал адаптогенами. Требования к адаптогенам в уточненном виде можно сформулировать в следующем виде [1]:

1) адаптоген должен быть совершенно безвредным для организма, обладать большой широтой терапевтического действия, вызывать минимальные сдвиги в нормальных функциях организма или вовсе их не вызывать и проявлять свое адаптогенное действие только на соответствующем фоне;

2) действие адаптогена должно быть неспецифично в том смысле, что должна повышаться сопротивляемость к вредному влиянию весьма широкого набора факторов физической, химической и биологической природы;

3) действие адаптогена должно быть тем более выражено, чем более глубоки неблагоприятные сдвиги в организме;

4) адаптоген должен обладать нормализующим действием независимо от направленности предшествующих сдвигов.

Этим требованиям удовлетворяет ряд препаратов растительного и животного происхождения (настойка плодов лимонника, корня женьшеня, экстракт левзеи, родиолы розовой, элеутерококка, настойка заманихи, аралии, стеркулии, экстракт из пантов марала пантокрин, из рогов сайгака сайтарин, рогов северного оленя рантарин), а также синтетических препаратов, в частности производных бензимидазола (дибазол, бемитил и аналоги), трекрезан [4].

В определенном смысле концепция адаптогенов предшествовала появлению современных представлений о ноотропах, психоэнергизаторах и актопротекторах, теоретическое развитие которых шло в сторону конкретизации отдельных положений концепции адаптогенов.

В качестве примера можно рассмотреть представления о ноотропах, концепции, предложенной К. Джурджеа в 1972 г. В соответствии с первоначальными представлениями автора этой концепции, ноотропы должны:

1) ускорять консолидацию следов, улучшая сохранение энграммы в долговременной памяти;

2) улучшать интегративные функции мозга и повышать скорость мыслительных процессов у человека;

3) повышать устойчивость организма и специально центральной нервной системы к повреждающим внешним воздействиям, таким как электрошок, травма мозга, интоксикация этанолом и другими ядами;

4) сглаживать межполушарную асимметрию.

За исключением не особенно понятного и обоснованного последнего положения, первые 3 положения концепции вполне укладываются в концепцию адаптогенов или следуют из нее. В таком случае, возникает закономерный вопрос: если есть концепция адаптогенов, пусть несколько забытая, со смещенными акцентами на препараты растительного и животного происхождения, с некоторыми положениями [3, 4], требующими уточнения, нужно ли далее изобретать новые теоретические построения в этой области, или же пытаться как-то объединить или упростить их?

К концепции адаптогенов часто возвращаются, усиливая, уточняя или детализируя один или несколько ее положений. Например, публикуются данные о быстродействующих адаптогенах [3], об адаптогенных эффектах ноотропов [2] и др. Но эти изменения являются уточнением основных положений концепции адаптогенов, а не их принципиальной трансформацией. Поэтому, по-видимому, необходимо наполнять современным содержанием существующие концептуальные построения, которые остаются основополагающей базой для целостного восприятия действия многих фармакологических препаратов, оказывающих оптимизирующее действие на нормальные и патологические изменения в организме и специально в ЦНС [6]. Именно к таким основополагающим концепциям в фармакологии и относятся представления об адаптогенах как веществах, неспецифически повышающих устойчивость организма к действию многих повреждающих факторов.

Трекрезан как адаптоген

Рассмотрим более подробно с позиции концепции адаптогенов новый препарат трекрезан — триэтаноламмониевую соль 2-метилфеноксиуксусной кислоты — высокоэффективное фармакологическое средство с широким спектром фармакологического и терапевтического

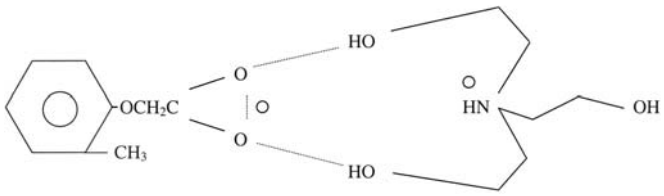


Рис. 1. Структурная формула трекрезана (химическая формула: $[2CH_3\text{-}C_6H_4OCH_2COO]\text{-}\bullet^{+}NH(CH_2CH_2OH)_3$)

действия. Препарат создан в Иркутском институте органической химии СО РАН, прошел доклинические и клинические испытания и разрешен Фармакологическим комитетом МЗ РФ к широкому применению. Способ получения препарата защищен авторскими свидетельствами и зарубежными патентами Франции, Англии, ФРГ и др. Метод синтеза трекрезана прост, не требует специального аппаратурного оформления и основан на выпускаемом в России доступном сырье, он позволяет получать препарат, содержащий более 99% основного вещества.

Молекулярная структура этого препарата установлена методом рентгеноструктурного анализа и представлена на рис. 1. Препарат легко растворим в воде и этаноле, труднее в ацетоне и хлороформе, в эфире нерастворим. В водных растворах ведет себя как поверхностно-активное вещество ионного типа [5].

Излагая по порядку, остановимся на основных требованиях концепции адаптогенов и соответствию трекрезана этим положениям.

Безвредность и большая широта терапевтического действия

Трекрезан относится к малотоксичным соединениям (ЛД50 для крыс >3700 мг/кг при внутрибрюшинном и >6300 мг/кг при пероральном введении препарата, для мышей — >2000 мг/кг при внутрибрюшинном и >3200 мг/кг при пероральном введении препарата).

Исследования токсикологического действия трекрезана в терапевтической дозе 5 мг/кг в течение 6 мес., выполненные на кроликах породы шиншилла, показали его полную безвредность. Трекрезан проявляет выраженную фармакологическую активность в диапазоне доз от 0,5 до 100 мг/кг на грызунах (крысы, мыши) и других лабораторных животных (морские свинки, кролики, кошки, собаки, обезьяны). Трекрезан обладает высокой биодоступностью, быстро метаболизируется в печени, выделяясь почками преимущественно в виде глюкуронидов, его период полувыведения составляет 1,77 ч.

Эффективность при действии факторов физической, химической и биологической природы

Трекрезан оказывает стресс-протекторное действие на моделях иммобилизационного и болевого гиподинамического стресса, обладает способностью ускорять репарацию поврежденных тканей (печень, миокард, мышцы), защищает внутренние органы от повреждающего действия токсинов, СВЧ-облучения, инфекционного фактора. Препарат обладает выраженной антиоксидантной активностью и иммуностимулирующими свойствами, проявляет свойства гепатопротектора. Трекрезан обладает достаточно уникальной комбинацией антиоксидантных, антигипоксантных, репарантных, антитоксических, адаптогенных, иммуностимулирующих, гемостимулирующих, противовоспалительных, желчегонных, гонадотропных и антибластомных свойств [5].

Остановимся более подробно на иммуностимулирующих и интерфероногеннывх свойствах трекрезана. В эксперименте на мышах трекрезан (20 мг/кг) при введении внутрибрюшинно в течение 6 дней не влиял на массу тимуса, но вызывал небольшое увеличение (+20%) массы селезенки. На содержание клеток перитонеального экссудата трекрезан влияния не оказывал. Процентное содержание макрофагов среди клеток перитонеального экссудата в группах не менялось и оставалось в пределах нормы — около 30%. Процентное содержание Т-лимфоцитов в селезенке под влиянием трекрезана несколько увеличивалось (+18%). В контрольной группе содержание ни Т-, ни В-лимфоцитов не изменялось [8]. Было отмечено стимулирующее влияние трекрезана на резидентные перитонеальные макрофаги. При этом отмечали 2-кратное усиление как спонтанной, так и индуцированной способности макрофагов восстанавливать поглощение нитросинего тетразолия (НСТ), а также поглощать нейтральный красный. Изучение влияния препарата на функциональную активность индуцированных пептоном нейтрофилов показало, что трекрезан обладает способностью усиливать хемотактическую активность (в 2 раза) и фагоцитоз стафилококков (+80%).

Таким образом, трекрезан при внутрибрюшинном введении в течение 6 дней вызывал у мышей увеличение процента содержания Т-лимфоцитов в селезенке, оказывал стимулирующее действие на функции перитонеальных фагоцитов, повышая фагоцитарную активность и хемотаксис нейтрофилов, а также усиливая "окислительный взрыв" макрофагов и их поглотительную способность, активировал клеточный и гуморальный иммунитет, повышая фагоцитоз и хемотаксис нейтрофилов как у интактных животных, так и при вторичном иммунодефиците (моделируемый иммунодефицит).

В другой серии экспериментов исследовали влияние трекрезана на иммунный статус крыс при острой бронхопневмонии. Пневмонию моделировали введением в трахею живичного скипидара. С этой целью под эфирным наркозом хирургическим путем обнажали трахею и уколом инъекционной иглы между полукольцами трахеи в ее просвет вводили 0,1 мл скипидара. Разрез на шее ушивали и животным внутрибрюшинно в течение 5 дней вводили трекрезан в дозе 25 мг/кг. На 6-е сутки эксперимента животные подвергались декапитации. У экспериментальных

Таблица 1

Летальные дозы ($ЛД_{50}$) трекрезана (мг/кг)

Способ введения	Мыши		Крысы	
	Самки	Самцы	Самки	Самцы
Перорально	3600±320	3200±210	6570±150	6300±220
Внутрибрюшинно	2500±120	2000±90	3900±130	3700±125

животных, получавших скипидар, при морфологическом исследовании макроскопически наблюдалось значительное, чаще лобарное, воспалительное поражение легких с типичной инфильтрацией и точечными кровоизлияниями в ткань легкого. В большинстве случаев патологический процесс локализовался в диафрагмальной доле правого легкого. Существенных различий в протяженности и характере локуса пневмонии не определялось. Об эффективности препарата судили по иммунологическому ответу и метаболическим изменениям у животных. Состояние энергетического обмена в лимфоцитах и замороженных в жидком азоте тканях легких определяли по содержанию пирувата и лактата, АТФ, АДФ и АМФ, величине энергетического заряда адениловой системы [4].

Для иммунологических исследований лимфоциты выделяли из цельной крови крыс в градиенте плотности фикол-уротраст. В работе использовали взвесь лимфоцитов, содержащую 2*106 клеток в 1 мл при контроле на их жизнеспособность. Исследование клеточного звена иммунитета включало определение реакции торможения миграции лимфоцитов (РТМЛ) с конконавалином А (Кон-А) и фитогемагглютинином (ФГА), характеризующее функциональное состояние субпопуляции Т-лимфоцитов. Состояние механизмов неспецифической защиты организма оценивалось по уровню нейтрофильного фагоцитоза по отношению к микробной тест-культуре после их совместной инкубации. Определяли показатель завершенности фагоцитоза (ПЗФ), фагоцитарный показатель (ФП) — процент фагоцитов из числа сосчитанных нейтрофилов, фагоцитарное число (ФЧ) — среднее число микробов, поглощенных одним активным нейтрофилом. Степень активности кислороднезависимых микробицидных систем фагоцита оценивали с помощью лизосомально-катионного теста (ЛКТ). Кислородзависимые антиинфекционные системы фагоцитов определяли в тесте восстановления нитросинего тетразолия (НТС-тест).

Острое бронхолегочное воспаление у крыс сопровождалось увеличением в лимфоцитах и ткани легких содержания лактата, АДФ и АМФ на фоне снижения содержания пирувата и АТФ. При этом более выраженные метаболические изменения наблюдались в тканях легких. Так, в лимфоцитах крыс с бронхолегочным воспалением содержание лактата достоверно возрастало на 140%, АДФ — на 69% и АМФ на 86% (табл. 2). Содержание пирувата снижалось на 81% и АТФ — на 54% ($p<0,05$). В легких содержание лактата увеличивалось на 204%, АДФ — на 109% и АМФ — на 143%. Наряду с этим достоверно снижалось содержание пирувата на 92% и АТФ — на 69%. Изменения в аденинуклеотидном пуле приводили к снижению величины энергетического заряда аденинуклеотидов, что свидетельствует о развитии энергодефицита в лимфоцитах и тканях легких крыс при остром бронхолегочном воспалении (табл. 3).

Применение трекрезана снижало в лимфоцитах крыс содержание лактата на 40%, АДФ на 19% и АМФ на 16% ($p<0,05$). Содержание пирувата возрастало в три раза и АТФ на 62%. В тканях легких при действии трекрезана уровень лактата достоверно снижался на 49%, АДФ на 40% и АМФ на 22% на фоне увеличения содержания пирувата в пять раз и АТФ на 98% ($p<0,05$). Изменения содержания аденинуклеотидов сопровождались увеличением их энергетического заряда в лимфоцитах крови и тканях легких крыс.

Учитывая тесную связь между нарушениями энергетического обмена и активаций перекисного окисления липидов, можно предположить, что стабилизация энергетического обмена на фоне применения трекрезана может быть обусловлена его антиоксидантными свойствами [4]. Однако механизмы энергостабилизирующего действия трекрезана при воспалительных бронхолегочных заболеваниях требуют дальнейших исследований.

Иммунный статус и характеристики процесса легочного воспаления взаимосвязаны, поэтому выявление функционального состояния Т- и В-лимфоцитов и фагоцитирующих клеток при острых бронхолегочных воспалениях дает возможность использования иммунологических исследований в качестве дополнительных методов диагностики и прогнозирования течения этих заболеваний, оценивать активность, направленность воспалительного процесса и полноту выздоровления.

Легкие благодаря наличию бронхоассоциированной лимфоидной ткани являются иммунокомпетентным органом, в значительной степени определяющим характер протекающих в дыхательной системе иммунологических

Таблица 2

Влияние трекрезана на показатели энергетического обмена в лимфоцитах крови крыс при острой бронхопневмонии

Группы животных	Лактат, мкмоль/г ткани	Пируват, мкмоль/г ткани	АТФ, мкмоль/г ткани	АДФ, мкмоль/г ткани	АМФ, мкмоль/г ткани	Энергетический заряд
Интактные	3,12±0,04	0,26±0,01	2,84±0,04	0,71±0,02	0,44±0,01	0,870±0,03
С пневмонией	7,50±0,11[а]	0,05±0,01[а]	1,30±0,06[а]	1,2±0,04[а]	0,82±0,03[а]	0,568±0,01[а]
Пневмония + трекрезан	4,51±0,14[б]	0,15±0,01[б]	2,11±0,04[б]	0,97±0,06[б]	0,71±0,02[б]	0,808±0,02[б]
Примечание. [а] — $p<0,05$ в сравнении с интактными животными, [б] — $p<0,05$ в сравнении с группой с пневмонией						

Таблица 3

Влияние трекрезана на показатели энергетического обмена в легких крыс при острой бронхопневмонии

Группы животных	Лактат, мкмоль/г ткани	Пируват, мкмоль/г ткани	АТФ, мкмоль/г ткани	АДФ, мкмоль/г ткани	АМФ, мкмоль/г ткани	Энергетический заряд
Интактные	2,81±0,6	0,37±0,01	3,51±0,09	0,57±0,02	0,28±0,02	0,870±0,03
С пневмонией	8,55±0,11[а]	0,03±0,01[а]	1,08±0,03[а]	1,19±0,02[а]	0,68±0,05[а]	0,568±0,01[а]
Пневмония + трекрезан	4,35±0,02[б]	0,16±0,01	2,14±0,04[б]	0,71±0,04[б]	0,53±0,01[б]	0,808±0,02[б]
Примечание. [а] — $p<0,05$ в сравнении с интактными животными, [б] — $p<0,05$ в сравнении с группой с пневмонией						

реакций. Вторичная иммунологическая недостаточность при бронхопневмонии может иметь ятрогенное происхождение или быть вызвана влиянием причинного микроорганизма на состояние защитных сил организма. Иммунный статус взаимосвязан со степенью тяжести бронхопневмонии, вариантом течения и исхода заболевания. Комплекс повреждающих факторов бактериального воспаления с увеличением тяжести бронхопневмонии способен оказывать все более выраженное влияние на механизмы клеточной и гуморальной защиты организма. Для каждого типа иммунологического ответа характерны различные функциональные нарушения. Неблагоприятным является увеличение содержания Т-супрессоров, при котором наблюдаются значительные нарушения вентиляционно-перфузионных отношений и гипокинетический тип центральной гемодинамики. В свою очередь, состояние иммунной системы существенным образом влияет на характер течения бронхопневмонии. Тяжелая и длительно текущая пневмония возникает на фоне угнетения систем комплемента, фагоцитоза и функциональной недостаточности клеточного звена иммунитета. В развитии легочного воспаления особая роль принадлежит системе фагоцитирующих клеток. Состояние нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов во многом определяет возникновение, течение и исход патологического процесса бронхолегочной системы. При изучении фагоцитоза выявляется синдром дисфункции, выраженный в угнетении поглотительной и бактерицидной способности нейтрофилов крови. Степень снижения показателей системы комплемента и фагоцитоза зависит от характера процесса, его течения и тяжести, при этом степень снижения показателей фагоцитоза находится в прямой корреляции со степенью тяжести пневмонии.

Моделируемое острое бронхолегочное воспаление у крыс сопровождалось повышенной фагоцитарной активностью лимфоцитов, угнетением Т-лимфоцитарной функции и активности кислороднезависимых микробицидных систем фагоцитов (табл. 4).

Введение трекрезана крысам с острым бронхолегочным воспалением приводило к достоверному повышению лимфокинпродуцирующей функции лимфоцитов в тесте с Кон-А на 15%, в тесте с ФГА — на 9%. Фагоцитарная активность лимфоцитов при введении трекрезана уменьшалась на 21% на фоне увеличения активности кислороднезависимых микробицидных систем фагоцитов на 9% ($p<0,05$). Применение трекрезана сопровождалось нормализацией кислородзависимых антиинфекционных систем лимфоцитов, характеризующих степень активации гексозомонофосфатного шунта и связанное с этим образование свободных радикалов. Так, при введении трекрезана показатели спонтанного НСТ-теста снижались по сравнению с бронхопневмонией на 27%, а индуцированного НСТ-теста — на 11% ($p<0,05$). В целом на фоне действия трекрезана изучаемые показатели иммунитета восстанавливались до значений, характерных для интактных животных.

Таким образом, трекрезан проявляет выраженные энергостабилизирующие и иммуномодулирующие свойства и эффективен при терапии экспериментальной бронхопневмонии у крыс.

Логичным было продолжить исследования иммуномодулирующих свойств трекрезана, оценив его интерфероногенную активность. Исследование выполнено в соответствии с методическими указаниями по изучению специфической активности интерферонов и индукторов интерферона [7] в НИИ гриппа РАМН и НИИ детских инфекций Росздрава (Санкт-Петербург). Для определения интерфероногенных свойств трекрезана использовали белых мышей массой 18—20 г, которых разделяли на 3 группы, получавших: плацебо (контроль), эталонный индуктор или трекрезан. В качестве эталонного индуктора интерферона (группа положительного контроля) использовали комплекс полинуклеотида И:Ц фирмы "Calbiochem" в дозе 10 мкг/мышь. Трекрезан вводили животным в дозе 30 мг/кг. Через 6 и 24 ч после введения препарата проводили забор крови от каждого животного. Определение интерферона проводили в суточной культуре клеточной линии L-929 мышиного происхождения, выращенной в среде Игла МЕМ с 10% сыворотки крупного рогатого скота. Активность интерферона определяли колориметрическим методом Н. Финтера в модификации О.А. Аксенова [8]. Индикаторным вирусом служил парагриппозный вирус Сендай. Оценку эффективности индукторов интерферона проводили согласно методическим указаниям по следующим показателям титра интерферона в опытах на животных: ИЕ/мл менее 32 — неактивные или слабоактивные, 32—100 — активные, более 100 — высокоактивные. В полученных образцах сывороток таким образом определяли суммарный α- и γ-интерферон.

Отличительной особенностью действия трекрезана является его интерфероногенная активность в отношении γ-интерферона, что является достаточно редким явлением. Под воздействием трекрезана в организме человека вырабатывается интерферон α-типа, который в дальнейшем через сутки замещается γ-интерфероном (табл. 5). Таким образом, происходит активизация иммунитета на клеточном уровне. Остановимся более подробно на этой серии экспериментов.

При введении мышам плацебо (контрольная группа) в сыворотке животных выявлены минимальные концентрации интерферонов. В среднем в течение 24 ч после внутрибрюшинного введения определялось не более

Таблица 4

Влияние трекрезана на иммунологические показатели в лимфоцитах крыс при острой бронхопневмонии

Группы животных	РТМЛ Кон-А, %	РТМЛ ФГА, %	ФП, %	ФЧ, %	ПЗФ	ЛКТ, %	НСТ базовая	НСТ стимулируемая
Интактные	84±2,0	54,6±3,4	94,5±0,1	13,4±0,5	22,5±1,4	1,44±0,02	0,31±0,02	0,61±0,02
С пневмонией	59±1,1[а]	41,4±2,4[а]	80,3±1,3[а]	18,9±0,5[а]	28,3±0,9[а]	1,36±0,01[а]	0,43±0,02[а]	0,70±0,01[а]
Пневмония+ трекрезан	68±2,0[б]	50,1±3,0[б]	94,5±0,7[б]	13,8±1,2[б]	22,6±1,1[б]	1,44±0,03[б]	0,32±0,02[б]	0,61±0,02[б]

Примечание. РТМЛ — реакция торможения миграции лимфоцитов; Кон-А — конконавалин А; ФГА — фитогемагглютинин; ПЗФ — показатель завершенности фагоцитоза; ФП — фагоцитарный показатель; ФЧ — фагоцитарное число; ЛКТ — лизосомально-катионный тест; НТС — тест восстановления нитросинего тетразолия; [а] — $p<0,05$ в сравнении с интактными животными, [б] — $p<0,05$ — в сравнении с группой с пневмонией

Таблица 5

Титры интерферонов в сыворотке крови мышей после внутрибрюшинного введения трекрезана (30 мг/кг), ИЕ/мл

Группы мышей, препараты	Через 6 ч		Через 24 ч	
	α-тип	γ-тип	α-тип	γ-тип
Контроль (плацебо)	2,0±1,4	2,4±2,4	1,2±1,2	0,6±0,6
Положительный контроль (полинуклеотид И:Ц)	160,6±10,2**	0,4±0,4	0,6±0,6	1,6±1,0
Трекрезан	54,2±14,1**#	14,4±10,1*#	8,2±3,8*#	43,2±8,2**##
Примечание. * — p<0,01; ** — p<0,001 по отношению к группе контроля; # — p<0,01; ## — p<0,001 по отношению к группе положительного контроля				

2,0 ИЕ/мл α- и 2,4 ИЕ/мл γ-интерферона. Аналогичное введение мышам трекрезана уже через 6 ч приводило к существенному (p<0,01) по сравнению с группой плацебо повышению уровня интерферона у животных. За это время образовывалось 54,2 ИЕ/мл интерферона, устойчивого к pH и прогреванию (α-типа); γ-интерферон, рассчитанный по разнице общего и α-интерферона, был в пределах 14,4 ИЕ/мл, и его содержание достоверно не отличалось от группы плацебо. Через сутки это соотношение менялось; α-интерферон в среднем оказывался минимальным — 8,3 ИЕ/мл, а γ-интерферон существенно возрастал до 43,2 ИЕ/мл (p<0,001). Полинуклеотид И:Ц (положительный контроль) в аналогичных условиях индуцировал только α-интерферон, который через 6 ч достигал уровня 160,6 ИЕ/мл и был достоверно выше (p<0,001), чем в опытной группе. Спустя 24 ч содержание интерферона в сыворотке мышей снижалось до уровня плацебо.

Таким образом, оценка способности препарата трекрезан индуцировать сывороточный интерферон в опытах на белых мышах показала, что он обладает интерферногенной активностью. В первые часы после внутрибрюшинного введения трекрезана вырабатывается интерферон α-типа, который в дальнейшем через сутки замещается γ-интерфероном. Учитывая выявленную интерферногенную активность трекрезана, можно рассчитывать на расширение сферы его применения и создание на его основе комплексных медицинских препаратов с направленным спектром действия. Особенностью действия трекрезана является его способность индуцировать γ-интерферон, который имеет гораздо более широкий спектр иммуномодулирующего действия по сравнению с другими видами интерферонов.

Действие препарата выраженнее при глубоких неблагоприятных воздействиях на организм

Данное положение доказывается эффективностью трекрезана при моделировании острой и хронической гипоксии (гипобарической, гемической), иммобилизационного стресса, выраженных физических нагрузках (физическая и скоростная выносливость), конфликтной ситуации (стресс-протективные свойства), моделировании трофических язв, гиперкинезов и неврозов у собак, экспериментальном повреждении мышечной и печеночной ткани, нарушении свойств эритроцитов (мембраностабилизирующее действие), воздействии на организм электромагнитного поля СВЧ-диапазона, гамма-излучения, моделировании экспериментальных язв желудка, введении больших доз этанола, токсинов (микотоксинов, туберкулезной палочки и др.), химиотерапевтических средств антибластомного действия (сарколизин, 5-фторурацил, фторафур, дегранол, циклофосфан, винбластин, 6-меркаптопурин, имифос), моделировании опухолевого процесса у мышей (саркома-180, саркома-45, ЛИО-1, опухоль Броун-Пирса).

Адаптоген действует нормализующе независимо от направленности предшествующих сдвигов

Трекрезан проявляет активирующее действие в отношении восстановления различных поврежденных тканей (слизистая желудка, печень, мышечная ткань, миокард), с одной стороны, и уменьшает опухолевых процесс, вызванный различными агентами, с другой. Следовательно, трекрезан способен модулировать процессы биологического роста и размножения тканей независимо от направленности предшествующих сдвигов. Таким образом, трекрезан является оригинальным фармакологическим средством, оказывающим типичное адаптогенное и иммуномодулирующее действие. Клинические испытания, проведенные более чем в 10 клиниках РФ, в том числе и в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, подтвердили первоначально выделенные фармакологические свойства трекрезана. Кроме того, были получены данные, на которых следует остановиться подробнее.

Трекрезан у здоровых добровольцев, молодых мужчин в возрасте 20—25 лет, оказывал мягкий психоактивирующий эффект, повышая умственную работоспособность, скорость мыслительных процессов, перцептивное внимание, процессы оперативной и кратковременной памяти, субъективное самочувствие и настроение. Действие препарата в большей степени выявлялось при выраженных умственных нагрузках и оценивалось как противоастеническое. При этом явлений зависимости трекрезан не вызывал.

В ходе испытаний в климатической камере Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова трекрезан проявил свойства метеоадаптогена, что проявлялось в ускорении адаптации при перемещении испытуемых в другую климатическую зону. Это свойство трекрезана довольно уникально, поскольку позволяет использовать препарат для уменьшения негативных последствий акклиматизации при быстром перемещении людей в иную климатическую зону (зима — лето, горная местность — равнина, дождливый климат — пустыня и др.). Технические возможности данной камеры позволяют имитировать климатические условия любой географической точки земного шара. В исследовании принимали участие 75 чел. Все испытуемые добровольцы, мужчины в возрасте от 20 до 24 лет, по состоянию здоровья годные к службе в вооруженных силах. Исследование проводили в 3 этапа на протяжении 3 дней. Первый этап — оценка работоспособности в условиях холодного климата (температура

внешней среды — -10°С, скорость движения воздуха — 2,5 м/с). Второй этап — оценка работоспособности в условиях жаркого климата (температура внешней среды — +45°С, относительная влажность — 80%). Третий этап — оценка работоспособности в условиях высокогорья (высота над уровнем моря 3000 м, температура внешней среды — +18°С).

На каждом этапе исследуемая группа (испытуемые, применявшие трекрезан 200 мг, растворенный в питьевой воде) составляла 20 чел. Группа, в которой оценивался плацебо-эффект (принимавшие обычную питьевую воду), составила 5 чел. на каждом этапе. За контроль взяты показатели, полученные в этой группе испытуемых при ранее проводимых испытаниях при таких же условиях (жаркий климат, холодный климат, высокогорье), но без приема каких-либо препаратов.

Было установлено, что трекрезан в условиях холодного климата оказывает положительное влияние на сердечно-сосудистую систему, тем самым, стимулируя работоспособность, а именно значимо улучшает показатели по пробе Руфье (показатель сердечной деятельности) и улучшает результаты статоэргометрической пробы PWC170 (прямой показатель работоспособности). Отмечена тенденция улучшения по показателям частоты сердечных сокращений и артериального давления. Повышалась выносливость мышечной системы (показатели динамической динамометрии). Сохранялась на достаточно высоком уровне координированность движений, или "тонкая моторика" (показатели статической и динамической динамометрии). В условиях жаркого климата, кроме описанных выше положительных эффектов, применение трекрезана позволило улучшить показатели состояния дыхательной системы — частоту дыхания, минутный объем дыхания, пробу Штанге, пробу Генча. В условиях высокогорья статистически достоверных изменений физиологических показателей, по сравнению с контрольными замерами, выявлено не было. Отмечена лишь тенденция улучшения показателей функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Следует отметить, что ни на одном из этапов исследования не было зафиксировано статистически достоверных изменений умственной работоспособности (тесты "кольца Ландольта" и "арифметический счет"). На всех трех этапах исследования средние показатели физиологических параметров группы контроля плацебо-эффекта достоверно не отличались от показателей контрольных замеров.

Заключение

Трекрезан обладает набором фармакологических свойств, включая адаптогенные, стресс-протекторные, иммуностимулирующие, антиоксидантные, антигипоксантные, репарантные, антитоксические, радиопротекторные, гемостимулирующие, противовоспалительные, гепатопротекторные, желчегонные, гонадотропные и антибластомные свойства. К наиболее значимым (с точки зрения клинического применения) свойствам трекрезана следует отнести его адаптогенные, иммуномодулирующие и психоэнергезирующие свойства.

Список литературы

1. Брехман И.И. Элеутерококк. — Л.: Наука, 1968. — 168 с.

2. Глущенко В.В. Клинико-фармакологическая оптимизация школьной адаптации детей с нарушениями когнитивной сферы при минимальной мозговой дисфункцией: Автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук. — СПб., 2002. — 26 с.

3. Гречко А.Т. Физиологические механизмы адаптации и ее фармакологическая коррекция "быстродействующими адаптогенами" // Междунар. мед. обзоры. — 1994. — Т. 2, №5. — С. 330—333.

4. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. — СПб.: Н-Л, 2004. — 368 с.

5. Казимировская В.Б., Дьяков В.М., Воронков М.Г., Ковальчук С.Ф. Трекрезан: токсикология, фармакология, результаты клинических испытаний. — Иркутск, 1996. — 320 с.

6. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции // Бюл. экспер. биол. мед. — 1997. — Т. 124, №9. — С. 244—254.

7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. В.П. Фисенко. — М.: МЗ РФ, 2000. — 384 с.

8. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Болехан А.В., Рылеев А.Ю., Жумашева А.Б., Цыган В.Н. Иммуномодулятор трекрезан: профиль общей и иммунотропной активности // Лечащий врач. — 2005. — №11. — С. 50—51.

Metabolic activator trekresan: adaptogenic and immune-modulating properties

SHABANOV P.D., GANAPOLSKY V.P., ZARUBINA I.V., ZHUMASHEVA A.B., ELISTRATOV A.A.

Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

Trekresan, a new drug developed and studied in Russia, has been shown to possess adaptogenic, immune-stimulating, interferonogenic, antitoxic and psycho-energetic properties. Here we present a detailed review of N.V. Lasarev's concept of adaptogens, and assess its applicability to trekresan as a potential adaptogenic drug. The paper also focuses on trekresan's meteoa-daptogenic properties, and evaluates the utility of this medication in medical military practice.

***Key words**: trekresan, meteoadaptation, adaptogens, immune system, interferon, psychoenergetic properties*

60 лет академику РАМН С.Б. Середенину



В этом году исполнилось 60 лет авторитетному российскому нейрофармакологу профессору, академику РАМН Сергею Борисовичу Середенину. С.Б. Середенин родился 15 марта 1946 г. в Москве. В 1963 г. стал студентом 2-го Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова. В 1969 г., окончив отделение биофизики медико-биологического факультета, продолжил учебу в аспирантуре, работал младшим научным сотрудником и ассистентом кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии (1969—1973), заведующим лабораторией фармакогенетики 2-го ММИ имени Н.И. Пирогова (1973—1986). В 1972 г. С.Б. Середенин защитил кандидатскую, а в 1983 г. — докторскую диссертации. В 1986 г. С.Б. Середенин переведен в НИИ фармакологии АМН СССР на должность заместителя директора по научной работе и руководителя лаборатории фармакогенетики, перешедшей из 2-го ММИ им. Н.И. Пирогова. С января 1991 г. Сергей Борисович является директором НИИ фармакологии РАМН имени В.В. Закусова. В 1993 г. С.Б. Середенин избран членом-корреспондентом, в 1997 г. — академиком РАМН.

С.Б. Середениным впервые в СССР развернуты исследования по фармакогенетике, доказана зависимость эффектов психотропных препаратов от наследственно контролируемой реакции на эмоциональный стресс. На основе полученных фундаментальных данных разработаны методы индивидуального применения транквилизаторов, психостимуляторов. Впервые в мире созданы препараты — анксиолитики, ноотропы, антиастенические средства, фармакологическое действие которых адресовано к определенному фенотипу эмоционально-стрессовой реакции.

Научные разработки С.Б. Середенина внедрены в медицинскую практику. Приоритетность результатов подтверждена патентами РФ, США и других стран. В области фармакологии мутагенеза С.Б. Середениным создана методология разработки антимутагенных фармакологических препаратов. Синтезированы, фармакологически изучены средства профилактики мутагенных воздействий факторов внешней среды. Мировое признание получили установленные С.Б. Середениным и соавторами данные об индукции хромосомных повреждений при эмоционально-стрессовых воздействиях у млекопитающих.

В 2001 г. С.Б. Середенин организовал и возглавил первую в России кафедру фармакогенетики на медико-биологическом факультете Российского государственного медицинского университета. Результаты научных исследований С.Б. Середенина опубликованы более чем в 300 статьях, докладах и ряде монографий. В 2004 г. выпущено написанное им учебное пособие "Лекции по фармакогенетике". По инициативе и под руководством С.Б. Середенина регулярно проводятся международные научные конференции "Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам", материалы которых издаются в России и за рубежом. В 1994 г. под редакцией С.Б. Середенина издательство Grafham Press (Великобритания) опубликовало книгу "Biological Basis of Individual Sensitivity to Psychotropic Drugs". Им подготовлено более 10 докторов и 20 кандидатов наук по фармакологии. Его ученики работают в научных учреждениях России, США, Канады, Германии. С.Б. Середенин регулярно выступает с докладами на международных научных мероприятиях. Академик С.Б. Середенин — председатель Научного совета по фармакологии Минздрава РФ и РАМН, вице-президент Российского научного общества фармакологов, председатель Московского общества фармакологов, член редколлегий журналов "Экспериментальная и клиническая фармакология", "Химико-фармацевтический журнал", "Физиологически активные вещества", "Functional Neurology" и "Pharmacology, Biochemistry Behavior". Награжден орденом Почета и медалями. Удостоен Государственной премии СССР (1980) и Государственной премии РФ (1998).

Редакция журнала "Нейронауки" и Российское общество биопсихиатрии сердечно поздравляют Сергея Борисовича Середенина с юбилеем, и желают юбиляру новых творческих успехов и достижений на благо отечественной фармакологии.