

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 био психиатрии, директор Исследовательского центра консультативной психиатрии и психотерапии, Киев, Украина	
Сенсорные системы	
Макарчук Н.Е. д.б.н. проф., директор НИИ физиологии им. П. Богача, зав. каф. физиологии человека и животных Киевского Национального Университета, Киев, Украина	
Теоретическая нейробиология и нейрокибернетика	
Вербицкий Е.В. к.б.н., зав. лаб., НИИ нейрокибернетики им. А.Б. Когана РГУ, Ростов-на-Дону	
Эволюционная нейробиология	
Соллертинская Т.Н. д.б.н. проф., в.н.с., Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН, Санкт-Петербург	
Эпилептология	
Чепурнов С.А. д.б.н. проф., биологический факультет, МГУ, Москва	
Кириленко Я.В. Dr. Med., психиатрическая клиника Бремена, Германия	
Клиническая неврология	
Грачев Ю.В. д.м.н., в.н.с., НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва	
История нейронаук	
Голиков Ю.П. к.б.н., рук. музея истории ИЭМ, Институт экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург	

Нейронауки

Международный научно-практический журнал

5(7)—2006

Содержание номера

От редактора	3
Нейропсихофармакология	
Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Стеценко В.П., Марков С.В., Воейков И.В., Саблина Г.В., Гудашева Т.А., Островская Р.У. <i>Влияние кортиколиберина и белков теплового шока 70 кДа, вводимых в раннем постнатальном периоде, на поведенческие эффекты ноопепта и дилепта у половозрелых крыс</i>	4
Евсеев А.В., Парфенов Э.А., Правдивцев В.А., Евсеева М.А. <i>Влияние комплексного соединения N-ацетил-L-цистеина и цинка на биоэлектрическую активность коры мозга кошек при экзогенной гипоксии с гиперкапнией</i>	10
Нейрофизиология, нейрофармакология	
Вислобоков А.И., Игнатов Ю.Д., Мельников К.Н., Шабанов П.Д. <i>Влияние пирозидола на ионные каналы нейронов прудовика</i>	15
Клиническая и биологическая психиатрия	
Комиссаров А.Г. <i>Эндокринные дисфункции у больных шизофренией: анализ случая</i>	21
Клиническая неврология	
Гизатулина Л.А., Пузин М.Н., Круговых Н.Ф. <i>Неврологический статус при идиопатической артериальной гипотензии</i>	26
Дискуссия	
Калуев А.В. <i>BDNF и серотониновый транспортер в патогенезе депрессии (комментарий к статье Kaufman et al., 2006)</i>	31
Леонтьев В.О. <i>К вопросу о способности крыс к рассудочной деятельности</i>	35
Юбилей	
<i>к 70- летию Юрия Федотовича Пастухова</i>	38
Объявления	
<i>Российское общество биопсихиатрии сердечно поздравляет с принятием в члены общества</i>	40
<i>Российское нейробиологическое общество сердечно поздравляет с принятием в члены общества</i>	40
Конференции	
<i>10-я Международная конференция по нейронаукам и биологической психиатрии "Стресс и поведение"</i>	41
<i>Календарь конференций</i>	45
Информация	
<i>Российское нейробиологическое общество (РНО)</i>	46
<i>Российское общество биопсихиатрии (РОБП)</i>	46
<i>Правила оформления статей в журнал "Нейронауки"</i>	47

Editorial Board

Editor-in-Chief

Allan V. Kalueff

PhD, National Institute of Mental Health, Bethesda (USA)

Co-Editors

Aleksei A. Burikov

Prof., PhD, DSci,
Rostov State University (Russia)

Pavel I. Sidorov

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

Secretary

Natalia A. Zinevych

Washington (USA)

Section Editors

Biological Addictology

Andrey G. Solovyov

Prof., PhD, MD,
Northern State Medical University (Russia)

Molecular Neurobiology

Yuriy F. Pastuhov

Prof., PhD, DSci, Institute of Evolutionary
Physiology and Biochemistry (Russia)

Neuroimmunophysiology

Viktor M. Klimenko

Prof., PhD, MD, Institute of Experimental Medicine
(Russia)

Neuropsychopharmacology

Petr D. Shabanov

Prof., PhD, MD, Military Medical Academy (Russia)

Neurophysiology

Andrei A. Fingelkurts

Aleksander A. Fingelkurts

PhD, PhD, Brain and Mind Technologies
Research Center (Finland)

**Behavioural Neuroscience,
Neurogenetics and Neurochemistry**

Allan V. Kalueff

PhD, National Institute of Health,
National Institute of Mental Health, Bethesda (USA)

Somnology

Vladimir M. Kovalzon

Prof., PhD, DSci, Institute of Ecology
and Evolution (Russia)

Clinical and Biological Psychiatry

Oleg G. Syropiatov

Prof., PhD, MD, Psychiatry and
Psychotherapy Research Center (Ukraine)

Sensory Systems

Nikolai E. Makarchuk

Prof., PhD, DSci, Kiev National University (Ukraine)

**Theoretical Neuroscience
and Neurocybernetics**

Evgeniy V. Verbitsky

PhD, Neurocybernetics Research Institute (Russia)

Evolutionary Neuroscience

Tatyana N. Sollertinskaya

Prof., PhD, DSci, Institute of Evolutionary Physiology
and Biochemistry (Russia)

Epileptology

Sergey A. Chepurnov

Prof., PhD, DSci, Biology faculty,
Moscow State University (Russia)

Yana V. 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

5(7)—2006

Content

From the Editor 3

Neuropsychopharmacology

**Shabanov P.D., Lebedev A.A., Stetsenko V.P., Markov S.V.,
Vojeikov I.M., Sablina G.V., Gudasheva T.A., Ostrovskaya R.U.**

*Effects of corticoliberin and heat shock proteins 70 kDa
administered in early ontogeny on behavioral effects
of noopept and dilept in adult rats 4*

Evseev A.V., Parfenov E.A., Pravdivtsev V.A., Evseeva M.A.

*Effects of complex N-acetyl-L-cystein and Zn
on cortical bioelectric activity in cats
under exogenous hypercapnic hypoxia 10*

Neurophysiology, Neuropharmacology

Vislobokov A.I., Ignatov Yu.D., Mel'nikov K.N., Shabanov P.D.

The effect of pyrazidol on ion channels of Mollusc neurons 15

Clinical and Biological Psychiatry

Komissarov A.G.

Endocrine dysfunction in schizophrenic patients: case report 21

Clinical Neurology

Gizatulina L.A., Puzin M.N., Krougovikh N.F.

The neurological status of the idiopathic arterial hypotension. 26

Discussion

Kalueff A.V.

*BDNF and serotonin transporter in depression pathogenesis
(commentary on Kaufman et al., 2006) 31*

Leontiev V.O.

On reasoning abilities in rats 35

Anniversaries

70 years to Professor Yuriy F. Pastukhov 38

Announcements

. 40

Conferences

*10th Jubilee Multidisciplinary International Conference
of Neuroscience and Biological Psychiatry*

«Stress and Behavior» 41

Information

The Russian Neuroscience Society (RNS). 47

The Russian Society for BioPsychiatry (RSBP) 47

Guidelines for Authors 48

Уважаемые коллеги!

Перед вами — седьмой по счету номер журнала "Нейронауки". Шесть выпусков отделяют нас от самого первого выпуска журнала, вышедшего в Москве в 2005 году. Какие предварительные итоги можно подвести в связи с этим?

Во-первых, удалось создать в России новый специализированный ежемесячный журнал по нейробиологии. Уверенно и энергично занявший особую нишу среди других отечественных биомедицинских изданий, он вносит свой вклад в развитие наших знаний о мозге. Задумывая "Нейронауки" еще в 2002 году, мы хотели видеть его динамичным современным изданием на русском языке, организованным по принципу международных профильных журналов. Сегодня в полной мере можно сказать, что это удалось.

Во-первых, журнал "Нейронауки" органично поддерживает разнообразие тематики публикуемых статей, где, например, экспериментальные работы по нейрехимии и нейрофизиологии сочетаются с клиническими материалами. Разнообразны, сбалансированы публикуемые статьи и по форме — практически в каждом выпуске обстоятельные экспериментальные работы соседствуют с современными обзорами и теоретическими работами по актуальным проблемам нейронаук. На страницах издания представители различных научных школ и направлений находят общие интересы и междисциплинарные проблемы. В свою очередь, журнал активно поощряет научные дискуссии, для чего создана и поддерживается рубрика "Дискуссии".

Вместе с тем, Редакция проводит тщательное независимое рецензирование всех поступающих работ. Жесткие сроки рецензирования работ (как правило, не превышающие 3 недели) позволяют авторам оперативно получать замечания рецензентов и вносить требуемые изменения в статьи. В целом, более 40% статей отклоняется Редакцией, благодаря чему повышается качество публикуемых работ. Прием и обработка рукописей в электронном виде оптимизирует работу Редакции с авторами, рецензентами и редакторами секций. Благодаря этому средний срок публикации статей, принятых в журнал "Нейронауки", не превышает 3 месяцев, соответствуя

уровню, принятому во многих международных нейробиологических журналах.

В-третьих, параллельно расширяется география читателей и авторов издания. Журнал поступает в ведущие научные библиотеки России. Его выписывают и читают в различных регионах России, а авторами интересных современных работ, опубликованных в журнале, являются известные ученые из России, стран СНГ и дальнего зарубежья. Немаловажно и то, что журналу "Нейронауки" в полной мере удастся поддерживать свой академический статус, свободный от коммерциализации науки. Для этого Редакция последовательно отклоняет рекламные статьи, а также работы, авторы которых могут иметь конфликт интересов, способный повлиять на объективность полученных результатов.

Следует особо отметить слаженную и эффективную работу редколлегии журнала. Состоящая из 19 редакторов секций — авторитетных ученых, работающих в разных странах, — она проводит большую работу по редактированию статей и привлечению к сотрудничеству с журналом (в качестве авторов и рецензентов) коллег из ведущих нейробиологических лабораторий. Наконец, немалую роль играет профессионализм издательства, обеспечивающего высококачественную оперативную предпечатную подготовку и печать журнала.

Тем не менее, нам всем предстоит еще более активная работа над усовершенствованием издания. В настоящее время Редакцией журнала совместно с издательством "Гениус" проводится подготовительная работа по его включению в международные системы цитирования, а также в перечни изданий, рекомендованных ВАК России и стран СНГ. Проводятся также переговоры с иностранными издательствами о возможности параллельного выпуска английской версии журнала "Нейронауки" — The Russian Journal of Neuroscience. И хотя реализация этих планов позволит значительно улучшить издание в будущем, уже сейчас удалось достичь главного — наш журнал стал средством свободного профессионального общения и взаимодействия отечественных ученых, работающих в самых разных областях нейронаук.

А.В. Калусев

Влияние кортиколиберина и белков теплового шока 70 кДа, вводимых в раннем постнатальном периоде, на поведенческие эффекты ноопепта и дилепта у половозрелых крыс*

ШАБАНОВ П.Д., ЛЕБЕДЕВ А.А., СТЕЦЕНКО В.П., МАРКОВ С.В.,
ВОЕЙКОВ И.В., САБЛИНА Г.В., ГУДАШЕВА Т.А., ОСТРОВСКАЯ Р.У.

Кафедра фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург
Лаборатория психофармакологии Института фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, Москва, Россия

Крысам линии Вистар в возрасте 4 дней внутрибрюшинно вводили кортикотропин-рилизинг гормон (КРГ; 0,5 мкг/крысу), активирующий систему стресса, или белки теплового шока 70 кДа (БТШ-70; 5 мкг/крысу), играющие роль внутриклеточных шаперонов и обладающие антистрессорными свойствами. У половозрелых крыс в возрасте 90–100 дней оценивали эффекты пептидных препаратов ноопепта и дилепта (1 мг/кг). Активация систем стресса и антистресса в раннем онтогенезе введением КРГ или БТШ-70 существенно меняла эффекты и спектр фармакологической активности пептидных препаратов. Эти эффекты зависели от пола животного. Для ноопепта в большей степени было характерно психоактивирующее и антиагрессивное действие, которое не отличалось у животных обоего пола, а эффекты дилепта зависели от пола животного. Дилепт оказывал выраженное антиагрессивное действие у самцов, умеренное анксиолитическое действие только у самцов на фоне введения БТШ-70 (усиливающее эффекты БТШ) и анксиогенное действие у самцов на фоне активации системы стресса КРГ. Антидепрессантный эффект дилепта был выражен у животных обоего пола, но только после введения БТШ-70 (активации системы антистресса). У обоих препаратов выявлялся умеренный психоактивирующий эффект, но у дилепта — только у самцов. Сделан вывод, что поведенческие эффекты исследованных пептидов зависят от условий формирования системы стресса в раннем онтогенезе и половой дифференциации в постнатальный период.

Ключевые слова: нейропептиды, кортиколиберин, ноопепт, дилепт, БТШ-70, стресс, онтогенез, крысы, самцы, самки

Введение

Структурно-функциональные системы эмоционально-го реагирования и подкрепления формируются во второй половине беременности и начальном постнатальном периоде. Во времени они совпадают с созреванием моноаминергических проводящих путей мозга [10, 11, 20]. На формирование этих систем большое влияние оказывают факторы стресса (внешнего и внутреннего). Исследования с помощью нейротоксина 6-гидроксидофамина, вводимого в пренатальный и постнатальный периоды крысам, позволили выделить "критические" периоды в созревании подкрепляющих систем мозга. У крыс таковыми оказались третий триместр беременности и период до 17-го дня постнатального развития [10, 11]. С точки зрения формирования подкрепляющих систем мозга, наиболее уязвим период раннего постнатального развития (у крыс — до 10-го дня жизни). Было показано [10], что нарушение формирования дофаминергической системы мозга введением 6-гидроксидофамина в этот период не полностью компенсируется у взрослых половозрелых животных. При этом отмечено, что имеются значительные половые различия в формировании дофаминзависимых форм поведения у крыс. Оказалось, что самки крыс в большей степени, чем самцы, чувствительны к воздействию 6-гидроксидофамина в пренатальный период. При этом у самок в большей степени страдают эмоциональные, а у самцов — двигательные формы дофаминзависимого поведения. Аналогичные результаты были получены при введении нейротоксинов, избирательно нарушающих обмен серотонина, в частности,

5,7-дигидрокситриптамина [11, 20]. Эти данные послужили отправной точкой для изучения отсроченных эффектов кортиколиберина (кортикотропин-рилизинг гормона — КРГ), активирующего систему стресса [22], и антистрессорных белков теплового шока 70 кДа (БТШ-70), вводимых в ранний постнатальный период крысам.

Целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение влияния пептидных препаратов ноопепта и дилепта на поведение крыс, подвергнутых воздействию КРГ или БТШ-70 в раннем постнатальном периоде. Выбор препаратов определялся их разной направленностью действия на поведение: у ноопепта в спектре фармакологической активности доминирует ноотропная направленность действия [6–9], а у дилепта — нейролептикоподобная активность [4].

Методы исследования

Выбор животных

Опыты выполнены на 109 крысах-самцах линии Вистар массой 200–220 г, выращенных в группе по 5 особей. Всем животным в возрасте 4 дней (до формирования гематоэнцефалического барьера) внутрибрюшинно однократно вводили 0,5 мкг/крысу КРГ (Sigma, США) или 5 мкг/крысу БТШ-70 (Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург). Животных содержали в однополовых группах в стандартных пластмассовых клетках в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света (8.00–20.00 ч) при температуре $22 \pm 2^\circ\text{C}$. Все поведенческие опыты проводили на половозрелых животных в возрасте 90–100 дней в осенне-зимний период.

* Работа поддержана грантом РФФИ №06-04-48325а

Исследование поведения крыс в "открытом поле"

Свободную двигательную активность животных исследовали в тесте "открытого поля" [10], представляющего собой круглую площадку диаметром 80 см с 16 отверстиями (норками) диаметром 3 см каждая. Продолжительность одного опыта составляла 3 мин. Регистрировали ряд элементарных двигательных актов и поз: горизонтальную и вертикальную активность, груминг, заглядывание в норки, дефекацию, уринацию. Полученные данные обрабатывали математически.

Исследование поведения в приподнятом крестообразном лабиринте

Лабиринт состоял из двух открытых рукавов 50 × 10 см и двух закрытых рукавов 50 × 10 см с отрытым верхом, расположенных перпендикулярно относительно друг друга [10, 20] (высота над полом — 1 м). Животное помещали в центр лабиринта. Путем нажатия соответствующей клавиши этографа, связанного с компьютером, фиксировали время пребывания в закрытых и открытых рукавах, число и время свешивания с платформы лабиринта и число взглядов из закрытых рукавов. Продолжительность теста составляла 5 мин.

Изучение агрессии в тесте "резидент-интродер"

Агрессивность изучали у половозрелых крыс самцов в тесте "резидент-интродер" в соответствии с описанием этологического атласа [12]. Смысл методики состоит в том, что к крупному самцу, находящемуся в клетке (резиденту), подсаживают более мелкое животное (чужака, или интродера). Регистрировали число поведенческих проявлений агрессивности и защиты, а также общее число поведенческих актов, описывающих взаимоотношение двух особей крыс.

Исследование антидепрессантной активности в тесте Порсолта

Плавательный тест "отчаяния" Р.Порсолта [18] предусматривает оценку двигательной активности крыс, помещенных в стеклянный цилиндр диаметром 20 см и высотой 40 см, на треть заполненный водой с температурой $27 \pm 1^\circ\text{C}$. Животное помещали в цилиндр на 6 мин, регистрировали время активного и пассивного плавания и время иммобилизации. Увеличение активного плавания и уменьшение времени иммобилизации рассматривали как антидепрессантный эффект.

Фармакологические вещества, используемые для анализа двигательных и эмоциональных форм поведения

Использовали пептиды ноопепт (этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина; ГВС-111), обладающий ноотропными свойствами [2, 9, 15] и дилепт (метиловый эфир N-капроилпролилтирозина; ГЗР-123), представляющий трипептоидный аналог нейротензина со свойствами атипичного нейролептика [4]. Вещества вводили в дозе 1 мг/кг внутривенно за 30—40 мин до тестирования животных.

Статистическая обработка полученных материалов

Выборка для каждой группы животных составила не менее 10—12 крыс. Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента (Statistica for Windows 6.0).

Результаты исследования

Влияние пептидных препаратов ноопепта и дилепта на поведение крыс, подвергнутых воздействию КРГ или БТШ-70 в раннем постнатальном периоде, оценивали с использованием 4 поведенческих методик: "открытого поля", приподнятого крестообразного лабиринта (оценка анксиолитических свойств), метода "резидент-интродер" (оценка агрессивности и защитного поведения) и теста Порсолта (оценка антидепрессантных свойств).

Крысы, подвергнутые воздействию КРГ или БТШ-70 в раннем постнатальном периоде, демонстрировали разный тип поведения. В случае введения КРГ животные были более подвижны, активны, с умеренно выраженной агрессивностью, более характерной для самцов. После введения БТШ двигательная и исследовательская активность крыс была несколько снижена, у них отмечали умеренный анксиогенный эффект, одинаково выраженный у самцов и самок. Эти показатели послужили фоном для исследования ноопепта и дилепта в сравнении с введением 0,9%-ного раствора хлорида натрия (контроль).

В "открытом поле" исследованные препараты по-разному влияли на поведение самцов и самок. Прежде всего, следует отметить, что самки в "открытом поле" были более активны, что проявлялось в большей степени увеличения у них горизонтальной и вертикальной активности в сравнении с самцами. Оба препарата сходным образом повышали горизонтальную и вертикальную двигательную активность у самцов, подвергнутых воздействию КРГ, и умеренно подавляли двигательную активность у самок (табл. 1). После введения БТШ-70 активирующие эффекты ноопепта не проявлялись в отношении горизонтальной двигательной активности у животных обоего пола при умеренном повышении норкового рефлекса, актов груминга и снижении эмоциональности. Дилепт сохранял свое активирующее действие на горизонтальную и вертикальную двигательную активность и норковый рефлекс, а также показатели груминга у самцов, но не менял двигательного и исследовательского поведения у самок, существенно повышая у них показатели груминга.

Общительность, агрессивное и защитное поведение были изучены в тесте "резидент-интродер". У контрольных животных уровни исследованных показателей существенно не отличались у самцов и самок (табл. 2). После введения в раннем онтогенезе КРГ ноопепт и дилепт умеренно подавляли общительность и агрессивное поведение у самцов. У самок ноопепт умеренно подавлял, а дилепт выраженно активировал агрессивное поведение и защиту. После введения БТШ-70 направленность эффектов ноопепта была такой же, как в случае с КРГ, а дилепт в большей степени влиял на поведение самцов, более чем в 2 раза подавляя у них общительность (коммуникативное поведение). Важно отметить, что после БТШ-70 (в противоположность КРГ) дилепт выражено (вплоть до полной блокады) подавлял агрессию и защиту как у самцов, так и у самок.

В приподнятом крестообразном лабиринте ноопепт в 2 раза повышал время пребывания самцов крыс, подвергнутых воздействию КРГ, в светлых рукавах лабиринта (умеренное анксиолитическое действие), но оказывал противоположный анксиогенный эффект у самок из этой группы (табл. 3). Дилепт, напротив, проявлял анксиогенный эффект у самцов, не влияя на эмоциональное поведение у самок. После введения БТШ-70 регистрировали выраженный анксиогенный эффект ноопепта как у самцов, так и у самок. Дилепт проявлял анксиолитический эффект у самцов и умеренный анксио-

Таблица 1

Влияние пептидных препаратов на поведение крыс, подвергнутых воздействию КРГ или БТШ-70 в ранний постнатальный период в "открытом поле"

Показатели	Контроль		После введения КРГ		После введения БТШ-70	
	Самцы	Самки	Самцы	Самки	Самцы	Самки
Ноопепт						
Число пересеченных квадратов	5,6±0,8	18,0±2,7	14,6±2,2**	12,0±1,8	8,8±1,3	17,7±2,7
Число стоек	0,0±0,0	1,6±0,2	1,8±0,3**	1,0±0,2*	0,8±0,1*	2,5±0,4*
Число заглядываний в норки	1,0±0,2	3,2±0,5	0,6±0,1	0,8±0,1**	0,2±0,03**	1,8±0,3*
Акты груминга	0,8±0,1	1,0±0,2	0,6±0,1	0,3±0,04**	1,4±0,2*	2,5±0,4*
Болюсы дефекаций	3,2±0,5	1,8±0,3	1,8±0,3*	0,5±0,1	2,4±0,4	1,3±0,2*
Дилепт						
Число пересеченных квадратов	4,2±0,6	14,0±2,1	11,6±1,7**	10,8±1,6	8,4±1,3*	13,6±2,0
Число стоек	0,0±0,0	1,4±0,2	3,0±0,5**	1,3±0,2	2,0±0,3*	1,4±0,2
Число заглядываний в норки	0,2±0,03	0,8±0,1	2,0±0,3**	1,8±0,3*	1,6±0,2*	1,8±0,3*
Акты груминга	0,4±0,1	1,4±0,2	2,4±0,4*	1,5±0,2	1,0±0,2*	3,6±0,5*
Болюсы дефекаций	2,0±0,3	3,0±0,5	3,0±0,5	0,8±0,1	2,4±0,4	2,2±0,3
Примечание. *p<0,05; **p<0,01 в сравнении с соответствующим контролем						

Таблица 2

Влияние пептидных препаратов на поведение крыс, подвергнутых воздействию КРГ или БТШ-70 в ранний постнатальный период, в тесте "резидент-интродер" (число актов)

Показатели	Контроль		После введения КРГ		После введения БТШ-70	
	Самцы	Самки	Самцы	Самки	Самцы	Самки
Ноопепт						
Индивидуальное поведение	42,0±6,3	44,0±6,6	48,3±7,2	48,8±7,3	44,0±6,6	45,3±6,8
Коммуникативное поведение	35,3±5,3	25,0±3,8	20,8±3,1*	23,3±3,5	18,8±2,8*	26,5±4,0
Агрессивное поведение	1,0±0,2	2,3±0,3	0,0±0,0*	1,5±0,2*	0,0±0,0*	1,0±0,2*
Защитное поведение	0,0±0,0	3,8±0,6	0,0±0,0	3,0±0,5	1,3±0,2*	4,3±0,6
Дилепт						
Индивидуальное поведение	44,5±6,7	43,8±6,6	38,3±5,7	38,0±5,7	29,5±4,4*	44,0±6,6
Коммуникативное поведение	32,3±4,8	21,3±3,2	15,3±2,3*	21,0±3,2	9,5±1,4**	18,5±2,8
Агрессивное поведение	6,3±0,9	2,8±0,4	1,3±0,2**	7,8±1,2*	0,0±0,0***	1,3±0,2*
Защитное поведение	2,3±0,3	2,8±0,4	1,0±0,2*	13,5±2,0**	1,0±0,1**	1,3±0,2*
Примечание. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 в сравнении с соответствующим контролем						

Таблица 3

Влияние пептидных препаратов на поведение крыс, подвергнутых воздействию КРГ или БТШ-70 в ранний постнатальный период, в приподнятом крестообразном лабиринте

Показатели	Контроль		После введения КРГ		После введения БТШ-70	
	Самцы	Самки	Самцы	Самки	Самцы	Самки
Ноопепт						
Время в открытых рукавах, с	35,4±5,3	10,8±1,6	69,0±10,4*	2,4±0,4*	4,8±0,7***	8,4±1,3
Число выглядываний из закрытых рукавов	0,2±0,03	1,4±0,2	2,8±0,4*	0,8±0,1	0,4±0,1	2,3±0,3
Число свешиваний с платформы лабиринта	3,4±0,5	3,4±0,5	2,8±0,4	0,5±0,1	0,4±0,1*	1,5±0,2
Дилепт						
Время в открытых рукавах, с	8,2±1,2	20,0±3,0	3,4±0,5*	16,5±2,5	57,8±8,7***	10,4±1,6*
Число выглядываний из закрытых рукавов	0,8±0,1	0,8±0,1	3,8±0,6*	1,3±0,2	0,4±0,1*	0,4±0,1
Число свешиваний с платформы лабиринта	1,0±0,2	2,8±0,4	2,2±0,3*	2,3±0,3	1,4±0,2	1,0±0,2**
Примечание. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 в сравнении с соответствующим контролем						

генный — у самок, в 2 раза уменьшая время пребывания животных в светлых рукавах лабиринта.

В тесте Порсолта не отмечено различий в показателях у самцов и самок крыс (табл. 4). После введения КРГ ноопепт умеренно повышал время активного плавания при снижении времени пассивного плавания только у самок. У самцов ноопепт, напротив, умеренно увеличивал время иммобилизации. Умеренное антидепрессантное действие дилепта проявилось только у самцов (уменьшение времени иммобилизации). После введения БТШ-70 ноопепт не проявил антидепрессантных свойств ни у самцов, ни у самок, а дилепт оказывал умеренный антидепрессантный эффект у животных обоего пола, уменьшая время иммобилизации в обеих группах.

Таким образом, активация систем стресса и антистресса в раннем онтогенезе введением КРГ или БТШ-70 существенно меняет эффекты пептидных препаратов, обладающих нейропротекторной активностью. Интересно отметить, что эти эффекты различаются у самцов и самок, то есть зависят от пола животного. Оказывая в целом благоприятное влияние на поведение животных (умеренная активация двигательной активности, исследовательского поведения, системы коммуникативности и агрессии-защиты, умеренный анксиолитический и антидепрессантный эффекты), ноопепт и дилепт отличаются по спектру фармакологической активности, проявляемой в этих условиях. Для ноопепта в большей степени характерно психоактивирующее и антиагрессивное действие, а эффекты дилепта в значительной степени зависели от пола животного. Дилепт оказывал выраженное антиагрессивное действие у самцов, умеренное анксиолитическое действие только у самцов на фоне введения БТШ-70 (усиливающее эффекты БТШ) и анксиогенное действие у самцов на фоне активации системы стресса КРГ. По показателям тревоги (страха) дилепт проявил эффект, полностью противоположный ноопепту. Антидепрессантный эффект дилепта был выражен у животных обоего пола, но только после введения БТШ-70 (активации системы антистресса). У обоих препаратов выявляется умеренный психоактивирующий эффект, но у дилепта — только у самцов.

Обсуждение

Как уже отмечалось, предпосылкой исследованию стали факты возможности трансформации поведения при введении фармакологических средств (главным образом нейротоксинов типа 6-гидроксидофамина, 5,7-дигидротриптамина) в ранний постнатальный период (в нашем случае на 4-й день жизни крыс). Именно в этот период формируется системы обеспечения эмоционального поведения (подкрепляющие системы мозга). Во времени они совпадают с процессом синаптогенеза основных нейромедиаторных систем, обеспечивающих эмоциональность (дофамин-, норадреналин-, серотонинергической) [10]. Однако факты возможного влияния на этот процесс и внутриклеточных белков, например, интерлейкина-1 [5], указывают на то, что в изменении поведения могут играть важную роль и более общие физиологические механизмы, такие как системы стресса и антистресса. Поэтому мы использовали в своих опытах введение КРГ — основного универсального индуктора стресс-реакции [13, 19, 21, 22] и БТШ-70, выполняющих функцию внутриклеточных шаперонов, то есть, по сути, антистрессорную роль [1, 14].

Полученные изменения в эмоциональном и двигательном поведении крыс, подвергнутых воздействию КРГ или БТШ-70 в раннем постнатальном периоде, убедительно демонстрируют, что по направленности отсроченные эффекты КРГ и БТШ-70 отличаются. На этом фоне ноопепт и дилепт по-разному меняют поведение: у ноопепта доминирует однонаправленные психоактивирующие и антиагрессивные эффекты, у дилепта — разнонаправленное действие: умеренное анксиолитическое (анксиогенное) и антидепрессантное (активирующее систему агрессия-защита). У дилепта эффекты существенно зависели от предшествующего введения в раннем онтогенезе КРГ или БТШ-70, т.е. активировали ли систему стресса или антистресса в период созревания подкрепляющих структур мозга. Введение дилепта на фоне инъекции прострессорного агента (КРГ) позволило разделить эффекты по знаку у самцов и самок: у самцов регистрировали типичный антиагрессивный эффект (снижение системы агрессия-защита), у самок — активацию системы агрессия-защита. После введения БТШ-70 дилепт проявлял однонаправленный антиагрессивный эффект. Сходным образом, на фоне действия КРГ у самцов дилепт работал как анксиоген, после введения БТШ — как анксиолитик.

Такие различия, по-видимому, частично можно объяснить, исходя из общих фармакологических свойств препаратов. Так, для ноопепта характерно типичное ноотропное действие [3, 7], проявляющееся в ускорении процессов образования условных рефлексов [7, 8], повышении устойчивости организма к повреждающим действиям различных агрессивных факторов среды: гипоксии, оксидативному стрессу [2], ишемическим повреждениям мозга [6, 15], механическим повреждениям фронтальных

Таблица 4

Влияние пептидных препаратов на поведение крыс, подвергнутых воздействию КРГ или БТШ-70 в ранний постнатальный период, в тесте Порсолта

Показатели	Контроль		После введения КРГ		После введения БТШ-70	
	Самцы	Самки	Самцы	Самки	Самцы	Самки
Ноопепт						
Активное плавание, с	90,3±13,5	95,1±14,3	92,2±13,8	158,8±23,8*	103,2±15,5	114,3±17,1
Пассивное плавание, с	254,6±38,2	256,6±38,5	229,7±34,5	187,2±28,1*	238,9±35,8	219,9±32,9
Время иммобилизации, с	23,2±3,5	14,3±2,1	46,1±6,9*	19,1±2,9	27,9±4,2	33,9±5,1*
Дилепт						
Активное плавание, с	69,9±10,5	94,5±14,2	67,5±10,1	112,6±16,9	76,7±11,5	90,5±13,6
Пассивное плавание, с	271,2±40,7	258,4±38,8	283,1±42,5	234,3±35,1	278,0±41,7	267,6±40,1
Время иммобилизации, с	23,2±3,5	17,1±2,6	15,4±2,3*	15,7±2,4	13,3±2,0*	8,7±1,3*
Примечание. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 в сравнении с соответствующим контролем						

отделов коры [16]. Авторы приведенных работ расценивают этот спектр активности как характерный для средств с нейропротекторными свойствами [7, 17].

Дилепт (ГЗР-123) синтезирован как аналог активного фрагмента нейротензина с предположительными нейролептикоподобными свойствами. Действительно, дилепт (0,8 мг/кг) проявлял активность в тестах вертикализации, стереотипии и гиперактивности, вызванных апоморфином, а также в тесте нарушения L-ДОФА экстраполяционного избегания [4]. При этом дилепт не вызывал мышечной релаксации, нарушения равновесия и координации движения, не оказывал каталептогенного и токсического действия. В наших опытах дилепт (1 мг/кг) активировал поведение в тесте "открытого поля", проявляя специфическую активность в отношении внутривидового общения животных (агрессия-защита), влияния на депрессивноподобное состояние в тесте Порсолта и поведение предпочтения места в крестообразном приподнятом лабиринте. С точки зрения наличия нейролептикоподобных свойств, у дилепта они частично проявляются (антиагрессивное, анксиолитическое действие), но в определенных условиях дилепт проявлял и анксиогенное (самцы после введения КРГ) и активирующее систему агрессия-защита (самки после введения КРГ) действие. Это не вполне укладывается в концепцию наличия у дилепта нейролептических свойств. Учитывая, что эти данные получены у животных, которым в раннем онтогенезе вводили КРГ, запускающий систему стресса, считаем, что полученные результаты указывают на измененную индивидуальную чувствительность таких животных к действию пептида.

Таким образом, направленность основного действия ноопепта и дилепта в целом не совпадает. Если у ноопепта — это типичные ноотропные и церебропротекторные эффекты, то у дилепта эмоциональные эффекты зависят от состояния системы стресса-антистресса. Второе важное обстоятельство, которое мы хотели бы подчеркнуть, — несовпадение эффектов пептидов у самцов и самок. В большинстве работ по фармакологии данные, полученные на однополых животных (обычно самцах), автоматически переносятся на весь вид в целом. Это не соответствует действительности. Поэтому представленные результаты исследований лишены раз подчеркивают необходимость оценки действия психотропных веществ на разнополых животных, поскольку основные эффекты у них могут не совпадать. Указанное обстоятельство предполагает дальнейшее более углубленное исследование эффектов ноопепта, дилепта и родственных препаратов для уточнения спектра их психотропной активности.

Выводы

1. Активация систем стресса и антистресса в раннем онтогенезе введением КРГ или БТШ-70 существенно меняет эффекты нейротропных пептидных препаратов у половозрелых крыс. Эти эффекты различаются у самцов и самок, то есть зависят от пола животного.

2. Ноопепт и дилепт отличаются по спектру фармакологической активности, проявляемой в этих условиях. Для ноопепта в большей степени характерно психоактивирующее и антиагрессивное действие, а для дилепта — умеренное анксиолитическое и антидепрессантное действие. На фоне активации системы стресса в раннем онтогенезе введением КРГ эффекты дилепта могут меняться, вплоть до противоположных.

Список литературы

1. Андреева Л.И., Маргулис Б.А., Гужова И.В. и др. Центральные эффекты белка теплового шока с молекулярной массой 70 кДа // Психофармакол. биол. наркол. — 2005. — Т. 5, №1. — С. 794—803.
2. Андреева Н.А., Стельмашук Е.В., Исаев Н.К. и др. Нейропротективные эффекты ноотропного дипептида ГВС-111 при кислородно-глюкозной депривации, глутаматной токсичности и оксидативном стрессе in vitro // Бюл. эксперим. биол. мед. — 2000. — Т. 130, №10. — С. 418—421.
3. Бобкова Н.В., Грудень М.А., Самохин А.Н. и др. Ноопепт улучшает пространственную память и стимулирует образование антител к префронтальной структуре — амилоида (25-35) у мышей // Эксперим. клин. фармакол. — 2005. — Т. 68, №5. — С. 11—15.
4. Гузевых Л.С., Островская Р.У., Гудашева Т.А. и др. Нейролептикоподобная активность трипептоидного аналога нейротензина ГЗР-123 // Эксперим. клин. фармакол. — 2002. — Т. 65, №1. — С. 3—6.
5. Зубарева О.Е., Елисеева А.П., Лебедев А.А. Влияние цитокинов на формирование сложных программ поведения в раннем постнатальном онтогенезе // Психофармакол. биол. наркол. — 2002. — Т. 2, №3—4. — С. 398—399.
6. Романова Г.А., Шакова Ф.М., Ковалева О.И. и др. Сопоставление изменений поведения крыс и интегральных биохимических показателей, оцененных методом лазерной корреляционной спектроскопии, после фототромбоза префронтальной коры // Бюл. эксперим. биол. мед. — 2004. — Т. 137, №2. — С. 156—159.
7. Островская Р.У. Эволюция проблемы нейропротекции // Эксперим. клин. фармакол. — 2003. — Т. 66, №2. — С. 32—37.
8. Островская Р.У., Гудашева Т.А., Воронина Т.А., Серединин С.Б. Оригинальный ноотропный и нейропротекторный препарат ноопепт // Эксперим. клин. фармакол. — 2002. — Т. 65, №5. — С. 66—72.
9. Островская Р.У., Мирзоев Т.Х., Фирова Ф.А. и др. Поведенческий и электрофизиологический анализ холино-позитивного действия ноотропного ацил-пролин дипептида (ГВС-111) // Эксперим. клин. фармакол. — 2001. — Т. 64, №2. — С. 11—14.
10. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. СПб.: Лань, 2002. — 208 с.
11. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. и др. Последствия внутриамниотического введения 6-гидроксидофамина беременным крысам, оцененные по поведенческим показателям у взрослого потомства // Психофармакол. биол. наркол. — 2002. — Т. 2, №1—2. — С. 265—271.
12. Шабанов П.Д., Русановский В.В., Лебедев А.А. Зоосоциальное поведение млекопитающих. СПб.: Элби-СПб, 2006. — 160 с.
13. Шалапина В.Г., Шабанов П.Д. Основы нейроэндокринологии. СПб.: Элби-СПб, 2005. — 472 с.
14. Andreeva L.I., Shabanov P.D., Margulis B.A. Exogenous heat shock protein with a molecular weight of 70 kDa changes behavior in white rats // Dokl. Biol. Sci. — 2004. — Vol. 394. — P. 34—37.
15. Ostrovskaya R.U., Romanova G.A., Barskov I.V. et al. Memory restoring and neuroprotective effects of the proline-containing dipeptide, GVS-111, in a photochemical stroke model // Behav. Pharmacol. — 1999. — Vol. 10. — P. 549—553.
16. Ostrovskaya R.U., Romanova G.A., Trofimov S.S. et al. The novel substituted acylproline-containing dipeptide, GVS-111, promotes the restoration of learning and memory impaired by bilateral frontal lobectomy in rats // Behav. Pharmacol. — 1997. — Vol. 8. — P. 261—268.

17. Pelsman A., Hoyo-Vadillo C., Gudasheva T.A. et al. GVS-111 prevents oxidative damage and apoptosis in normal and Down's syndrome human cortical neurons // *Int. J. Dev. Neurosci.* — 2003. — Vol. 803. — P. 1—8.
18. Porsolt R.D., Anton G., Blavet N. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments // *Eur. J. Pharmacol.* — 1978. — Vol. 47. — P. 379—391.
19. Sarnyai Z., Shaham Y., Heinrichs S.C. The role of corticotropin-releasing factor in drug addiction // *Pharmacol. Rev.* — 2001. — Vol. 53. — P. 209—243.
20. Shabanov P.D., Lebedev A.A., Nozdachev A.D. Social isolation syndrome in rats // *Dokl. Biol. Sci.* — 2004. — Vol. 395. — P. 99—102.
21. Shabanov P.D., Lebedev A.A., Nozdachev A.D. Hormones of the pituitary-adrenal system in the mechanisms of unconditioned and conditioned reflex reinforcement // *Dokl. Biol. Sci.* — 2005. — Vol. 404. — P. 329—332.
22. Shabanov P.D., Lebedev A.A., Nozdachev A.D. Extrahypothalamic corticoliberin receptors regulate the reinforcing effects of self-stimulation // *Dokl. Biol. Sci.* — 2006. — Vol. 406. — P. 14—17.

Effects of corticoliberin and heat shock proteins 70 kDa administered in early ontogeny on behavioral effects of noopept and dilept in adult rats

**SHABANOV P.D., LEBEDEV A.A., STETSENKO V.P., MARKOV S.V.,
VOJEIKOV I.M., SABLINA G.V., GUDASHEVA T.A., OSTROVSKAYA R.U.**

Department of Pharmacology, Military Medical Academy, St. Petersburg
Laboratory of Psychopharmacology, V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology RAMS, Moscow, Russia

Wistar rat pups in age of 4 days were injected i.p. with corticotropin releasing hormone (CRH), activating stress system, or heat shock proteins 70 kDa (HSP-70), intracellular shaperons, possessing anti-stress properties. In adult rats (90-100 days old), the effects of peptides noopept and dilept (1 mg/kg i.p.) were assessed. The activation of stress or anti-stress systems with CRH or HSP-70, respectively, altered the drugs' effects and spectrum of pharmacological activity. These effects were different in males and in females and depended on animal gender. While noopept demonstrated preferable psycho-activating and anti-aggressive effects, the same both in males and females, dilept effects depended on gender. Dilept showed high anti-aggressive action in males and mild anxiolytic effect only in males after administration of HSP-70 (strengthening the HSP-70 effects) but was anxiogenic in males after administration of CRH (activating the stress system). The antidepressant activity of dilept was significant in males and females but only after administration of HSP-70 (activation of the anti-stress system). Both peptides possessed mild psych-activating effect, but dilept was only active in males. Our data suggest that behavioral effects of peptides depend on condition of the formation of stress system in early ontogeny and gender differentiation in postnatal period.

Key words: neuropeptides, CRH, noopept, dilept, HSP-70, stress, ontogeny, rats, male, female

Влияние комплексного соединения N-ацетил-L-цистеина и цинка на биоэлектрическую активность коры мозга кошек при экзогенной гипоксии с гиперкапнией

ЕВСЕЕВ А.В., ПАРФЕНОВ Э.А., ПРАВДИВЦЕВ В.А., ЕВСЕЕВА М.А.

Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск, Россия

У кошек на новой модели острой экзогенной гипоксии с гиперкапнией (ОГсГк) изучали параметры вызванных потенциалов и импульсной активности нейронов соматосенсорной зоны коры головного мозга. Для защиты мозга использовали новое комплексное соединение цинка (II) и N-ацетил-L-цистеина — вещество πQ-901 (50 мг/кг). Было установлено, что вещество πQ-901 эффективно защищает нейроны головного мозга на всех стадиях развития ОГсГк и увеличивает продолжительность жизни животных в 2,4 раза по сравнению с контролем. Прослежена динамика состояния отдельной нервной клетки, как в условиях ОГсГк, так и на фоне протективного действия вещества πQ-901.

Ключевые слова: гипоксия, гиперкапния, головной мозг, нейрон, вызванные потенциалы, импульсная активность нейронов, антигипоксанты, кошки

Введение

В условиях эксплуатации летательных аппаратов и подводных лодок, всегда присутствует вероятность отказа систем, обеспечивающих регенерацию газовых смесей обитаемых замкнутых пространств. Ухудшение качественных характеристик газовых смесей инициирует развитие экзогенной формы острой гипоксии с гиперкапнией (ОГсГк) у членов экипажа, что, как правило, нарушает их общее состояние и работоспособность [1], в первую очередь, из-за нарушений функций ЦНС [2, 15].

Успехи современной химии и фармакологии позволили осуществить синтез и внедрить в практику антигипоксанты — лекарственные вещества нового класса [4]. Применение антигипоксантов оказалось действенным при многих видах хронических форм кислородной недостаточности [4, 8, 11]. Однако большинство используемых в настоящее время антигипоксантов не обладает необходимой эффективностью в качестве средств экстренной помощи, преимущественно из-за медленной скорости развития терапевтического действия. Обнадеживающие перспективы открылись в связи с разработкой очередного поколения антиоксидантов — физиологически совместимых антиоксидантов (ФСаО). ФСаО по большей части, представляют собой комплексные соединения переходных металлов с биоантиоксидантами [10].

В экспериментах на мышах, помещенных в условия ОГсГк, было показано, что производные N-ацетил-L-цистеина и цинка (II) — вещества Q-901, Q-1104, относящиеся к категории ФСаО, обладают отчетливым и быстроразвивающимся антигипоксическим эффектом [7]. Задачей настоящего исследования стало изучение влияний комплексного соединения N-ацетил-L-цистеина и цинка (II) вещества Q-901 на биоэлектрическую активность высших отделов ЦНС при развитии ОГсГк в остром эксперименте.

Методика

Опыты проводили на кошках массой 3,5—4,0 кг. В ходе подготовительного этапа в условиях этиминал-натриевого наркоза (30—35 мг/кг), животным рассекали мягкие ткани,

в черепе делали трепанационные отверстия. Края ран инфильтрировали 0,5%-ным раствором новокаина. В последующем животных интубировали, обездвиживали миорелаксантами и переводили на управляемое дыхание [12].

В опытах в зоне проекции контралатерального лучевого нерва регистрировали фокальные вызванные потенциалы (ВП) [5] и импульсную активность нейронов соматосенсорной коры больших полушарий [12]. Параметры стимуляции нерва — одиночные прямоугольные толчки тока 5—7 В, 0,2 мс импульсного генератора ЭСУ-1.

Усредненные ВП и перистимульные гистограммы нейронов оценивали в режиме *on line* с помощью лабораторной ЭВМ. Общее состояние кошек контролировали путем непрерывной регистрации электроэнцефалограммы (ЭЭГ).

Статус ОГсГк моделировали по методике, специально разработанной для решения поставленной задачи [6]. Качественный состав вдыхаемых кошками газовых смесей определяли электронными анализаторами АНК-АТ-7631М (O₂) и ГИАМ-301 (CO₂) производства "Аналитприбор" (Смоленск).

Вещество Q-901 в дозе 50 мг/кг кошкам опытной группы (25) вводили внутривентриально в 3 мл раствора натрия хлорида (0,9%). Кошкам контрольной группы (19) вводили аналогичный объем раствора натрия хлорида (0,9%). Инъекции выполняли за 90 мин до процедур моделирования статуса ОГсГк.

Полученные результаты обрабатывали статистически на персональном компьютере с использованием t-критерия Стьюдента (Statistica for Windows). Все эксперименты выполнены в соответствии со стандартами Независимого комитета по биоэтике при Смоленской государственной медицинской академии.

Результаты

На рис. 1А представлен исходный ВП на одиночное раздражение лучевого нерва. Видно (рис. 1Б-1, 2, 3, 4), что по мере перехода животного из исходного состояния в состояние ОГсГк амплитуда всех компонентов ВП достоверно уменьшается, при этом их длительность увеличива-

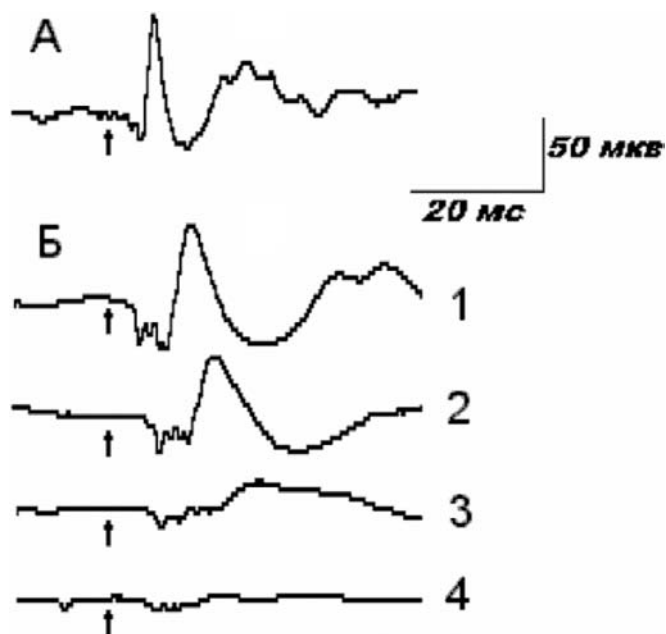


Рис. 1. Вызванные потенциалы соматосенсорной коры головного мозга кошки при развитии ОГсГк: А — исходное состояние. Б — на фоне ОГсГк: 1 — легкая стадия ОГсГк (через 15 мин ОГсГк); 2 — средняя стадия ОГсГк (через 35 мин ОГсГк); 3 — глубокая стадия ОГсГк (через 50 мин ОГсГк); 4 — терминальная стадия ОГсГк (через 55 мин ОГсГк). Стрелкой обозначен момент нанесения болевого раздражения

ется. Наиболее отчетливо изменения ВП проявлялись в динамике первичной негативной волны (ПНВ).

Отмеченные изменения ВП у всех животных контрольной группы ($n=10$) были однотипными, что позволило использовать, прежде всего, амплитудные параметры ПНВ в качестве маркера функционального статуса головного мозга в ходе развивающейся ОГсГк.

Было принято, что уменьшение ПНВ в пределах 90—55% от исходного уровня характеризует легкую, 1-ю стадию ОГсГк (рис. 1Б-1). Уменьшение ПНВ в пределах 50—30% от исходного уровня характеризует среднюю, 2-ю стадию ОГсГк (рис. 1Б-2). Уменьшение ПНВ в пределах 25—10% от исходного уровня характеризует глубокую, 3-ю стадию ОГсГк (рис. 1Б-3), наконец, полное исчезновение ПНВ характеризует терминальную, 4-ю стадию ОГсГк (рис. 1Б-4). В наших экспериментах легкая стадия гипоксии у животных в среднем развивалась через $7 \pm 1,2$ мин после инициации модельных условий, средняя стадия — через $34 \pm 3,3$ мин, глубокая — через $50 \pm 3,5$ мин, тогда как терминальная стадия развивалась обычно через $55 \pm 3,8$ мин.

Параллельно с записью ВП у всех животных в соматосенсорной коре регистрировали активность одиночных нейронов, как правило, на глубине порядка 1000 мкм. Для работы отбирали нейроны, отвечающие антидромным разрядом на одиночное раздражение аксонов пирамидного тракта [12]. Из общего числа идентифицированных корковых мотонейронов (184) все имели исходную фоновую активность (ФА) и реагировали на электрическую стимуляцию лучевого нерва.

В ходе изучения влияния ОГсГк на импульсную активность нейронов животных контрольной группы было зарегистрировано 73 нейрона: 26 — во время развития 1-й стадии ОГсГк, 28 — во время 2-й стадии, 15 — во время 3-й стадии ОГсГк и 4 во время развития 4-й стадии.

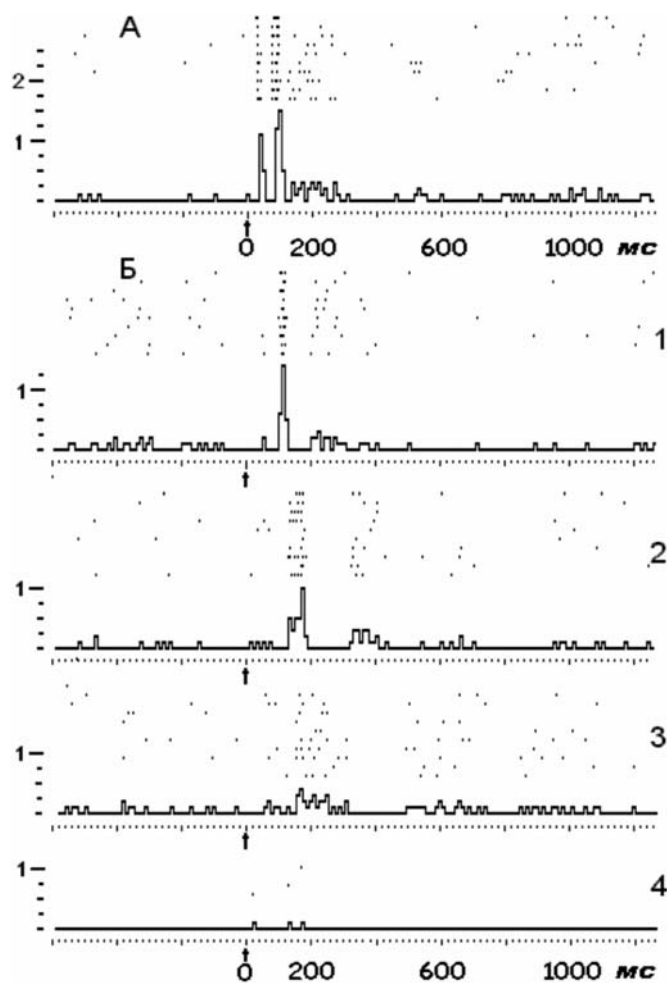


Рис. 2. Динамика вызванных реакций отдельного нейрона соматосенсорной коры головного мозга кошки при развитии ОГсГк: А — исходное состояние. Б — на фоне ОГсГк: 1 — легкая стадия ОГсГк (через 15 мин ОГсГк); 2 — средняя стадия ОГсГк (через 35 мин ОГсГк); 3 — глубокая стадия ОГсГк (через 50 мин ОГсГк); 4 — терминальная стадия ОГсГк (через 55 мин ОГсГк). По вертикали — число импульсов в бине перистимульной гистограммы; по горизонтали — время, мс. Стрелкой обозначен момент нанесения болевого раздражения

По итогам данной серии экспериментов, прежде всего, обращает на себя внимание характерное изменение параметров ФА. Так, если исходная фоновая частота нейронной активности у кошек в соматосенсорной коре составила $5 \pm 0,4$ имп/с, то на 1-й стадии развития ОГсГк было отмечено ее значительное увеличение до 23 ± 3 имп/с.

В последующем, на 2-й и 3-й стадиях развития ОГсГк, повышенный уровень ФА обычно сохранялся, хотя ее средняя частота постепенно уменьшалась до величины порядка 10 ± 2 имп/с. Однако к моменту окончания 3-й или в начале 4-й стадии развития ОГсГк ФА нейронов внезапно исчезала. Столь же значительными были изменения вызванной активности изученных нейронов.

С целью большей наглядности динамики ФА и вызванных ответов нейронов во время стадийного развития ОГсГк в 9 дополнительных опытах были зарегистрированы 9 нейронов, изменения активности которых наблюдали на всех стадиях становления и развития у подопытных кошек ОГсГк. На рис. 2Б-1, 2, 3, 4 демонстрируются результаты

одного из экспериментов. Представленные нейрограммы и усредненные перистимульные гистограммы фиксируют типичные изменения фоновой и вызванной активности зарегистрированного нейрона на протяжении всего опыта.

На рис. 2А приведен исходный ответ нейрона на стимуляцию лучевого нерва. Рис. 2Б-1 — тот же нейрон у кошки в легкой стадии ОГсГк. Видно, что под влиянием легкой гипоксии (15 мин) фоновая частота импульсной активности нейрона с уровня 6 имп/с увеличилась до уровня 21 имп/с. Нельзя не отметить трансформацию паттерна вызванного ответа нейрона, а также сокращение продолжительности его следовой реакции.

В ходе углубления состояния ОГсГк можно было наблюдать дальнейшие изменения параметров как фоновой, так и вызванной активности нейрона, как во время развития средней стадии ОГсГк, так и при возникновении тяжелой стадии ОГсГк. Во время развития терминальной стадии ОГсГк нейрон (50-я минута наблюдения) практически становился ареактивным.

Было отмечено, что на протяжении первых трех стадий ОГсГк концентрация O_2 и CO_2 во вдыхаемом воздухе изменяется линейно. Переход к очередной стадии наблюдали при уменьшении содержания O_2 и увеличении концентрации CO_2 в среднем на каждые 2%. Однако к моменту развития 4-й (терминальной) стадии потребление животными O_2 и, соответственно, выделение CO_2 существенно снижалось. Исследование изменения газового состава воздуха, используемого для вентиляции легких экспериментальных животных, предоставило возможность установить пороговые концентрации O_2 и CO_2 , при которых, в условиях предложенной нами модели ОГсГк, стадии гипоксии последовательно сменяют друг друга (табл. 1). Профилактическое введение вещества Q-901 сопровождалось изменением исследуемых биоэлектрических реакций мозга животных, как находящихся вне гипоксии, так и в условиях ОГсГк.

Таблица 1

Пороговые концентрации кислорода и углекислого газа во вдыхаемой газовой смеси при различных стадиях развития ОГсГк у животных, не получавших пQ-901

Момент забора пробы	Концентрация O_2 (%)	Концентрация CO_2 (%)
Исходные параметры	$20,8 \pm 0,14$	$0,03 \pm 0,01$
Начало 1-й стадии	$18,5 \pm 0,16$	$2,14 \pm 0,08$
Начало 2-й стадии	$16,4 \pm 0,14$	$4,05 \pm 0,11$
Начало 3-й стадии	$14,1 \pm 0,12$	$6,47 \pm 0,13$
Начало 4-й стадии	$13,5 \pm 0,11$	$7,04 \pm 0,09$
Гибель	$13,2 \pm 0,12$	$7,54 \pm 0,11$

В частности, под влиянием вещества Q-901 было отмечено снижение на 28% амплитуды ПНВ ВП, увеличение латентного периода генерации ПНВ на 34% (рис. 3А, 3Б-1), а также пролонгирование латентности вызванных ответов отдельных нейронов (рис. 4А, 4Б-1). Достоверных изменений ФА нейронов на фоне действия вещества Q-901 выявлено не было.

Для идентификации стадии ОГсГк у животных, получивших вещество Q-901, вновь был применен метод регистрации В.П. Глубину состояния ОГсГк оценивали по тем же критериям.

Введение животным вещества Q-901 способствовало достоверному пролонгированию периода активной деятельности корковых нейронов, что нашло отражение, как в характеристиках ФА нейронов, так и в динамике амплитудно-временных параметров ВП.

На рис. 3Б-1, 2, 3, 4, 5 представлены кривые, отображающие динамику корковых ВП мозга кошки, помещенной в условия ОГсГк, на протяжении одного опыта.

Было установлено, что в соответствии с динамикой ПНВ, состояние ОГсГк на фоне вещества Q-901 развивается медленнее. Так, легкую стадию гипоксии регистрировали в среднем через $12 \pm 2,3$ мин после помещения животных в условия опыта. Среднюю стадию ОГсГк регистрировали через $40 \pm 3,9$ мин, глубокую — через $86 \pm 6,3$ мин. Переход в терминальную стадию отмечали значительно позже в сравнении с контролем, как правило, спустя $154 \pm 13,6$ мин от момента помещения животных в модельные условия.

В опытах по изучению влияния состояния ОГсГк на характеристики импульсной активности отдельных нейронов у животных, получивших вещество Q-901, было зарегистрировано 92 нейрона: 32 — во время развития 1-й стадии ОГсГк, 24 — во время 2-й стадии, 25 — во время 3-й стадии и 11 — во время развития 4-й стадии ОГсГк.

Было отмечено, что на фоне действия вещества Q-901 ФА нервных клеток достоверно не изменялась на

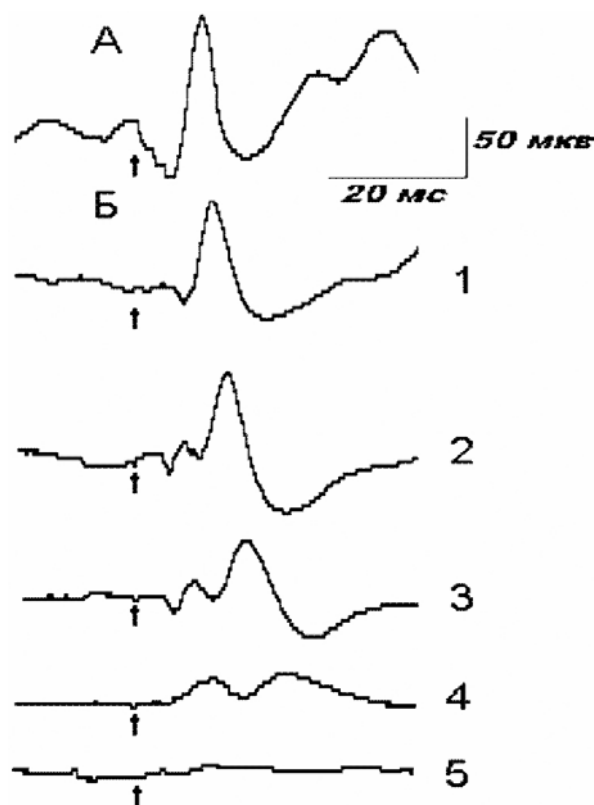


Рис. 3. Вызванные потенциалы соматосенсорной коры головного мозга кошки, получившей вещество Q-901, в динамике развития ОГсГк: А — исходное состояние. Б-1 — через 90 мин после введения вещества Q-901, 2 — легкая стадия ОГсГк (через 35 мин ОГсГк); 3 — средняя стадия ОГсГк (через 70 мин ОГсГк); 4 — глубокая стадия ОГсГк (через 130 мин ОГсГк); 5 — терминальная стадия ОГсГк (через 160 мин ОГсГк). Стрелкой обозначен момент нанесения болевого раздражения

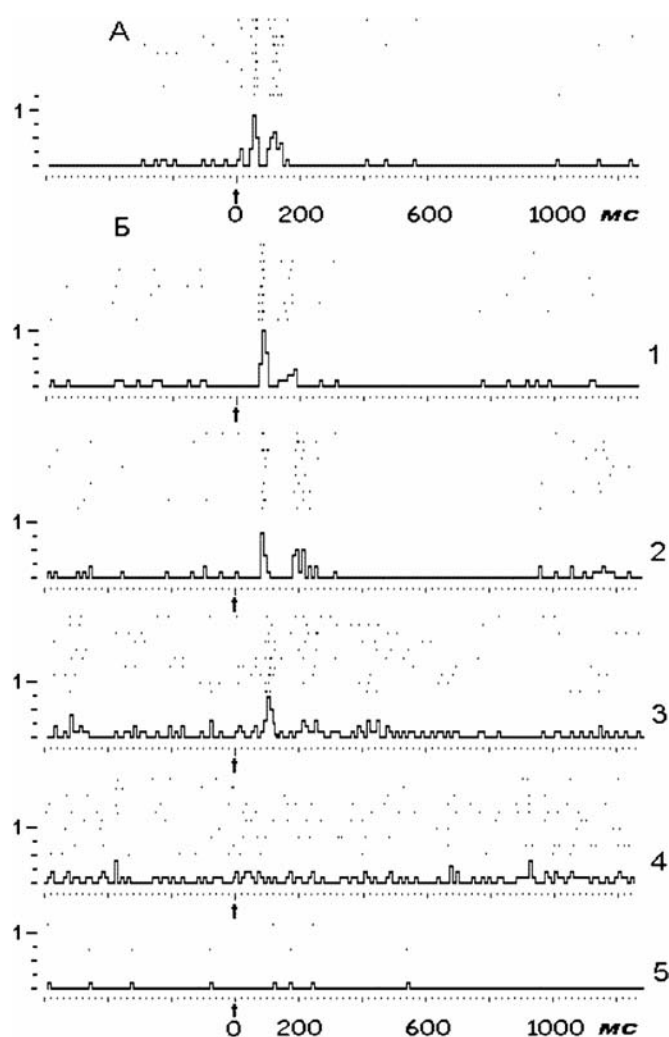


Рис 4. Гистограммы вызванных ответов отдельного нейрона соматосенсорной области коры головного мозга кошки, получившей вещество Q-901, в динамике развития ОГсГк: А — исходное состояние. Б-1 — через 90 мин после введения вещества Q-901, 2 — легкая стадия ОГсГк (через 35 мин ОГсГк); 3 — средняя стадия ОГсГк (через 70 мин ОГсГк); 4 — тяжелая стадия ОГсГк (через 130 мин ОГсГк); 5 — терминальная стадия ОГсГк (через 160 мин ОГсГк). По вертикали — число импульсов в бине перистимульной гистограммы; по горизонтали — время, мс. Стрелкой обозначен момент нанесения болевого раздражения

протяжении всей 1-й (легкой) стадии ОГсГк и составила в среднем $6 \pm 0,5$ имп/с. На протяжении 2-й и 3-й стадий ОГсГк ФА нейронов постепенно возрастала до уровня $15 \pm 3,7$ имп/с, но к концу глубокой (3-й) стадии выявлялась тенденция к снижению ФА. С наступлением терминальной (4-й) стадии ФА нейронов не определялась.

Защитное действие вещества Q-901 при развитии ОГсГк также было нами исследовано в серии из 10 дополнительных опытов, в которых изучали разрядную активность отдельно взятых нейронов (10) по мере развития всех стадий ОГсГк. На рис. 4Б-1, 2, 3, 4, 5 представлены нейрограммы и усредненные перистимульные гистограммы, являющиеся результатом наблюдения за состоянием отдельного нейрона на протяжении одного эксперимента.

На рис. 4Б-1 представлен ответ нейрона на стимуляцию лучевого нерва, зарегистрированный через 90 мин после введения изучаемого вещества. На рис. 2Б-2 — та

же клетка при развитии легкой стадии ОГсГк через 35 мин после помещения животного в модельные условия. Обращает на себя внимание отсутствие заметных различий в уровне ФА нервной клетки в сравнении с ее исходным состоянием, при наличии явных изменений в структуре паттерна вызванного ответа.

По мере углубления ОГсГк (рис. 2Б-3, 4, 5) было установлено, что нейроны соматосенсорной коры кошек, на фоне действия вещества Q-901, в целом, слабее реагируют на развитие состояния гипоксии в сравнении с нейронами животных, не получивших данного вещества, что подтверждается менее выраженными изменениями ФА и более устойчивыми паттернами вызванных ответов.

Из рис. 4Б-4 видно, что высокий уровень ФА нейрона сохраняется даже через 130 мин эксперимента. Состояние ареактивности развивалось, обычно, к 150 мин.

Продолжительность жизни животных, помещенных в условия ОГсГк, на фоне действия вещества Q-901, согласно полученным результатам, увеличивалась в 2,4 раза в сравнении с контролем. Также было отмечено, что гибель животных наступала при более тяжелых условиях кислородного обеспечения и более высокой концентрации CO_2 во вдыхаемом воздухе (табл. 2).

Таблица 2

Пороговые концентрации кислорода и углекислого газа во вдыхаемой газовой смеси при различных стадиях развития ОГсГк у животных, получавших вещество пQ-901

Момент забора пробы	Концентрация O_2 (%)	Концентрация CO_2 (%)
Исходные параметры	$20,5 \pm 0,12$	$0,02 \pm 0,01$
Начало 1-й стадии	$17,7 \pm 0,13$	$3,02 \pm 0,07$
Начало 2-й стадии	$15,0 \pm 0,11$	$5,81 \pm 0,14$
Начало 3-й стадии	$12,3 \pm 0,15$	$8,16 \pm 0,17$
Начало 4-й стадии	$10,4 \pm 0,12$	$9,92 \pm 0,13$
Гибель	$8,6 \pm 0,10$	$12,43 \pm 0,14$

Обсуждение

Известно, что защита при развитии состояния гипоксии может быть в той или иной мере обеспечена своевременным введением препаратов различных фармакологических групп [13]. Однако, по мнению большинства исследователей, наиболее перспективными являются разработки антигипоксических средств, сочетающих в себе энергостабилизирующие свойства с антиоксидантными [8, 9, 11]. При возникновении ситуаций, сопровождающихся развитием гипоксии, такие средства могут быть использованы для "переживания" гипоксического состояния [9], т.е. для пассивного выживания за счет существенного снижения потребностей организма в энергетических субстратах.

Развитие состояния ОГсГк, на первых порах, сопровождается резким увеличением интенсивности метаболизма, что обусловлено накоплением в тканях организма избытка углекислоты [13]. В связи с этим, для обеспечения эффективной защиты от воздействия ОГсГк требуются вещества не только повышающие резистентность организма к гипоксии, но и снижающие чувствительность клеток и рецепторов к высокой концентрации CO_2 в тканях.

По нашему мнению, цинк(II)-содержащие производные N-ацетил-L-цистеина (Q-901, Q-1104), в перспективе, могут быть отнесены к данной категории веществ. Изучаемое вещество Q-901, подобно известным антигипоксантам гутимину и амтизолу [8], является серосодержащим аминотиолом. Введение цинка в молекулу N-ацетил-L-цистеина существенно повышает его фармакологическую активность. В наших исследованиях ранее было показано, что вещество Q-901 способно значительно снижать интенсивность окислительных процессов в митохондриях нервных клеток головного мозга [7]. Частичная, обратимая блокада клеточного дыхания в тканях организма позволяет задействовать дополнительные ресурсы для обеспечения минимальных энергетических потребностей жизненно важных органов — головного мозга и миокарда, что повышает возможность выживания в осложненных гипоксией условиях [14]. Не исключено некоторое отрицательное влияние такого рода антигипоксанта на функциональную активность головного мозга [3], что косвенно подтверждено настоящим исследованием, в частности, ухудшением ряда характеристик ВП соматосенсорной коры под влиянием вещества Q-901.

Вещество Q-901 продемонстрировало высокую антигипоксическую эффективность на животных высокого уровня эволюционного развития — кошках. При этом критериями эффективности выступают не только показатель продолжительности жизни в экстремальных условиях и повышение резистентности к ухудшению газового состава вдыхаемого воздуха. Осуществление непрерывного контроля над состоянием нейронов соматосенсорной зоны коры головного мозга позволяет оценить прямое влияние изучаемого вещества на функциональный статус высших отделов ЦНС, предоставляет возможность точнее определить внутренний потенциал антигипоксического средства в рамках изучаемого патологического состояния.

Таким образом, проведенные исследования показали, что вещество Q-901 при развитии состояния ОГсГк эффективно защищает нейроны соматосенсорной коры головного мозга, обеспечивая удлинение времени активного переживания гипоксического статуса более чем в 2 раза. Вещество Q-901 в совокупности с другими комплексными соединениями цинка(II) и N-ацетил-L-цистеина может быть отнесено к перспективной группе антигипоксанта энергостабилизирующего механизма действия.

Список литературы

1. Агаджанян Н.А., Елфимов А.И. Функции организма в условиях гипоксии и гиперкапнии. — М.: Медицина, 1986. — 272 с.
2. Акопян А. А. Электро-физиологическое исследование деятельности мозга при гипоксии: Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. — Ереван, 1987. — 24 с.
3. Васильев П. В., Глод Г. Д., Сытник С. И. Фармакологические средства стимуляции работоспособности летного состава при напряженной деятельности // Воен. мед. журн. — 1992. — №8. — С. 45—47.
4. Виноградов В. М., Смирнов А. В. Антигипоксанта — важнейший шаг на пути развития фармакологии энергетического обмена // ААИП. — СПб., 1994. — Вып.1. — С. 23.
5. Гнездицкий В. В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. — М.: МЕДпресс-информ, 2003. — 264 с.
6. Евсеев А. В., Евсеева М. А. Способ моделирования гипоксии с гиперкапнией у животного // Заявка на изобретение №2003133679 14(036129), положительное решение от 11.01.2005 г.
7. Евсеев А. В., Правдивцев В. А., Яснецов В. В., Евсеева М.А. Изменение энергетического обмена у мышей на фоне антигипоксанта Q-901 // Новые медицинские технологии и квантовая медицина. Сб. трудов XI междунар. конф. М. — 2005. — С. 199—200.
8. Зарубина И. В., Шабанов П. Д. Молекулярная фармакология антигипоксанта. — СПб.: ООО "Издательство Н-Л", 2004. — 368 с.
9. Новиков В.С., Шустов Е.Б., Гаранчук В.В. Коррекция функциональных состояний при экстремальных воздействиях. — СПб.: Наука, 1998. — 544 с.
10. Парфенов Э.А., Володин А.И., Стратиев Е.Н. и соавт. Изучение антигипоксических свойств новых антиоксидантов // Гипоксия: механизм, коррекция, адаптация: Мат. Всеросс. конф. — М., 1999. — С. 56.
11. Смирнов А.В. Возможности применения при экстремальных состояниях быстродействующих корректоров метаболизма из класса антигипоксанта и актопротекторов // Патопатология экстремальных состояний / Тез. науч. конф. — СПб.: В.Мед.А., 1993. — С. 114—119.
12. Таран Г.А., Крученко Ж.А. Реакции нейронов вторичной сомато-сенсорной коры бодрствующей кошки на электрокожное и звуковое раздражения // Нейрофизиология. — 1977. — Т. 9, №5. — С. 453—459.
13. Шевченко Ю.Л. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника. — СПб.: Элби-СПб, 2000. — 384 с.
14. Klatzo I. Pathophysiologic aspects of cerebral ischemia // The nervous system. — N.Y.: Raven Press. — 1995. — Vol. 29, №2. — P. 223—229.
15. Sutton J. R., Coates G., Remmers J. Hypoxia. — Philadelphia: B.C. Decker, 1990. — 184 p.

Effects of complex N-acetyl-L-cystein and Zn on cortical bioelectric activity in cats under exogenous hypercapnic hypoxia

EVSEEV A.V., PARFENOV E.A., PRAVDIVTSEV V.A., EVSEEEVA M.A.

Smolensk State medical Academy, Smolensk, Russia

Using a new model of the acute exogenous hypercapnic hypoxia (AHH), evoked potentials and impulse activities of somatosensory cortex neurons were studied in cats. The new drug, representing a complex of zinc(II) and N-acetyl-L-cysteine — π Q-901 (50 mg/kg), was used as a neuroprotector. This drug showed highly effective anti-hypoxic activity in the brain neurons during all periods of AHH. The average life span of cats was prolonged twice, compared to that of the control group. The dynamics of neuronal activity under AHH and following π Q-901 treatment were observed.

Key words: hypoxia, hypercapnia, brain, neuron, evoked potentials, impulse activity of neurons, anti-hypoxic substances, cats

Влияние пиразидола на ионные каналы нейронов прудовика

ВИСЛОБОВ А.И., ИГНАТОВ Ю.Д., МЕЛЬНИКОВ К.Н., ШАБАНОВ П.Д.

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Изучали влияние антидепрессанта пиразидола (*pirindole*) при внеклеточном приложении в концентрациях 1, 10, 100 и 1000 мкМ на трансмембранные кальцевый, натриевый, калиевый медленный и быстрый ионные токи. Использовали метод внутриклеточного диализа и фиксации мембранного потенциала на изолированных нейронах прудовика *Lymnaea stagnalis*. Пиразидол оказывал модулирующее дозозависимое, двухфазное и медленно обратимое действие. В первую фазу (1–100 мкМ) наблюдалось небольшое увеличение калиевых ионных токов и во вторую — сильное подавление (1000 мкМ) всех токов примерно в одинаковой степени, т.е. избирательности действия не выявлено. Под влиянием пиразидола наблюдалось ускорение инактивации калиевого медленного тока. Неспецифические токи утечки мембраны изменялись мало, но при действии пиразидола в концентрации 1000 мкМ они возрастали, проявлялось мембранодестабилизирующее действие.

Ключевые слова: антидепрессанты; пиразидол; кальцевый, натриевый, калиевый ионный токи; нейрон; *Lymnaea stagnalis*

Введение

Известно, что в возбудимых мембранах клеток нервной системы потенциалоправляемые ионные каналы обеспечивают генерацию биоэлектрических импульсов и их функциональную активность [6, 7, 11]. Эффекты многих фармакологических средств часто связаны с их взаимодействием с мембранными рецепторами и/или с влиянием на ионные каналы [13, 16, 18, 21]. В ряде работ нами было показано мембранотропное влияние на ионные каналы нервных клеток местных анестетиков, противоаритмических средств, анксиолитиков и антигипоксанта [1, 4]. Для многих антидепрессантов характерно выраженное действие на сердечно-сосудистую систему (тонус сосудов, основные функции сердца), которое связывают в том числе с блокированием Na^+ - и K^+ -каналов [9, 22].

Пиразидол относится к четырехциклическим антидепрессантам сбалансированного типа действия. Его психотропный эффект складывается из выраженного регулирующего действия на центральную нервную систему (ЦНС), что выражается в активирующем влиянии при астенических и седативном влиянии при тревожных депрессиях. Механизм действия пиразидола связан с влиянием на обмен и содержание в ЦНС нейромедиаторных моноаминов, что обусловлено избирательным, кратковременным и обратимым угнетением им активности моноаминоксидазы типа А (МАО-А). Поскольку данные о мембранотропной активности пиразидола отсутствуют, в данной работе было

исследовано влияние препарата на кальцевые, натриевые и калиевые ионные каналы нейронов.

Методика исследования

Объектом исследования были изолированные нейроны моллюска прудовика (*Lymnaea stagnalis*). Из тела моллюска вырезали окологлоточное кольцо нервных ганглиев, которое обрабатывали 0,25%-ным раствором трипсина в течение 40 мин. После этого ганглии помещали в раствор без фермента на 15 мин и подвергали их механическому разделению под бинокулярным микроскопом при помощи вольфрамовых игл и полиэтиленовой пипетки.

Для измерения трансмембранных ионных токов применяли метод внутриклеточного диализа и фиксации мембранного потенциала изолированных нейронов [3]. Перфузирующий раствор (таблица), в который добавляли исследуемые вещества, подавали в камеру, где находился нейрон на полиэтиленовой микропипетке, а диализирующий — внутрь этой пипетки.

Субстанцию пиразидола растворяли в наружных растворах и изучали в концентрациях: 1, 10, 100 и 1000 мкМ при внеклеточном действии. Кривые ионных токов оценивали визуально на экране осциллографа, вводили в компьютер и распечатывали. На основании полученных данных с помощью компьютера были построены зависимости "концентрация—эффект" и вольт-амперные характеристики. Результаты обрабатывали статистически с ис-

Таблица

Ионный состав растворов (в мМ) для нейронов прудовика

Регистрируемые токи	NaCl	CsCl	CaCl ₂	MgCl ₂	KCl	трис-ОН	pH
Внеклеточные (перфузирующие) растворы							
Суммарный входящий	100	—	2	1.5	5	2	7.5
Кальцевый входящий	—	100	10	1.5	—	2	7.5
Натриевый входящий	110	—	—	1.5	—	2	7.5
Калиевые выходящие	100	—	2	1.5	5	2	7.5
Внутриклеточные (диализирующие) растворы							
Входящие	—	120	—	—	—	2	7.4
Калиевые выходящие	—	—	—	—	120	2	7.4

пользованием t-критерия Стьюдента и статистического пакета Excel.

Результаты исследования

Изменения кальциевых и натриевых токов мембраны под влиянием пиразидола. Основные данные об изменениях кальциевых и натриевых токов под влиянием пиразидола в различных концентрациях представлены на рис. 1 в виде зависимостей "концентрация—эффект".

Пиразидол дозозависимо и обратимо подавлял токи уже в концентрации 100 мкМ, и при концентрации 1000 мкМ наступало почти полное подавление, причем подавление кальциевых токов было несколько сильнее, чем натриевых. Обратимость эффектов полного подавления токов после 7—10 мин отмывания составило до 60—80% от исходных значений. Кинетика развития кальциевых (рис. 2А) и натриевых (рис. 2В) токов практически не изменялась. Максимум вольт-амперных характеристик кальциевых токов (рис. 2Б) по оси потенциалов не сдвигался, а натриевых (рис. 2Г) — сдвигался вправо по оси потенциалов в сторону деполяризации, т.е. потенциал фиксированных зарядов мембраны вблизи натриевых каналов изменялся. Неспецифические токи утечки мембраны при действии пиразидола в низких концентрациях почти не изменялись, а при концентрации 1000 мкМ — повышались, что указывает на дестабилизацию мембраны.

Изменения медленных и быстрых калиевых токов мембраны под влиянием пиразидола

Влияние пиразидола на калиевые токи было двухфазным (рис. 3), увеличение при действии 10 мкМ и подавление (как кальциевых и натриевых токов) — при 1000 мкМ. При этом видно, что быстрые калиевые токи были подавлены достоверно сильнее, чем медленные. Неспецифические токи утечки мембраны под влиянием пиразидола изменялись так же, как и при регистрации кальциевых и натриевых токов, то есть увеличивались при действии концентрации 1000 мкМ (дестабилизация мембран). Восстановление токов в процессе отмывания нейронов в течение 5—7 мин после действия в концентрации 1000 мкМ происходило так же, как кальциевых и натриевых токов — медленное и не полное, что указывает на высокую степень связывания с мембранами.

При действии пиразидола в высоких концентрациях (более 100 мкМ) подавление медленного калиевого тока развивалось медленно, при этом проявлялось ускорение процесса его инактивации. Это отчетливо видно на рис. 4А, где в сравнении с контролем (кривая 1) кривые 2 и 3, зарегистрированные через 1 мин после начала действия пиразидола, указывают на ускорение инактивации и снижение амплитуды тока.

В процессе отмывания от пиразидола (рис. 4Б) развивался обратный процесс восстановления амплитуды тока и процесса его инактивации (кривые 1—3, зарегистрированные через 2 мин). Вольт-амперные характеристики медленного калиевого канала (рис. 4В) показывают по сравнению с контролем (кривая 1) потенциалозависимое подавление тока пиразидолом (кривая 2) и частичное восстановление тока при отмывании (кривая 3). Кривая инактивационной характеристики медленного калиевого канала при действии пиразидола смещена влево по оси потенциалов (рис. 4Г, кривая 2), что говорит об изменении потенциала фиксированных зарядов мембраны вблизи калиевых каналов под влиянием пиразидола.

Таким образом, исследованный антидепрессант пиразидол в концентрациях 1—1000 мкМ обладает выраженным мембранотропным действием, которое проявляется в изменении ионных токов через потенциалуправляемые ионные каналы нейронов прудовика. Изменение ионных токов характеризуется пропорциональным концентрации пиразидола (дозозависимым) подавлением ионных токов: входящих натриевых, кальциевых и выходящих калиевых вплоть до полного их угнетения в миллимолярном диапазоне. Подавление всех токов было примерно одинаковым, определенной специфичности действия на отдельные каналы не выявлено.

Обсуждение результатов

В литературе имеются данные о влиянии некоторых других, в основном, трициклических антидепрессантов на отдельные ионные каналы. Так, показано, что флуоксетин подавлял ток и ускорял инактивацию медленных калиевых каналов Kv 1.3 в яйцеклетках китайского хомячка, $EC_{50} = 5,9$ мкМ при внеклеточном и 1,7 мкМ — при внутриклеточном приложении. Норфлуоксетин, продукт метаболизма флуоксетина, оказался более эффективным: $EC_{50} = 1,4$ мкМ. Сходные результаты получены и на лимфоцитах человека. Блокирование каналов наступало в их открытом состоянии [8, 9]. На нейронах крысы эти антидепрессанты подавляли также калиевые каналы Kv 3.1 [9], А-тип (быстрые) Kv 1.4 с $EC_{50} = 33,1$ мкМ [8], на пирамидных нейронах гиппокампа — Т-, N- и L-кальциевые каналы — EC_{50} от 1 до 7 мкМ [10]. Блокирование каналов, по утверждению авторов, происходило в концентрациях, близких к терапевтическим.

Трициклические антидепрессанты дезипрамин, имипрамин и нортриптилин и другие блокируют Ca^{2+} -активируемые K^{+} -каналы малой проводимости hSK3 в микромолярных концентрациях. Отмечено, что для проявления этого действия важно иметь в молекуле структуру из трех колец [12, 21].

Наряду с калиевыми, подавляются и натриевые токи [15, 19, 22, 23]. Примечательно, что для тетродоксин-чувствительных Na^{+} -каналов нейронов спинного мозга крысы EC_{50} при действии амитриптилина 4,7 мкМ, а для тетродоксин-устойчивых — 105 мкМ. При этом изменялась и кинетика ионных токов, а блокирование каналов было потенциалозависимым: при гиперполяризации оно ослабевало [19]. Показано также, что место связывания амитриптилина примерно то же, что и для связывания анестетиков — устье канала, сформированное в альфа-субъединице аминокислотными остатками соответствующих доменов и их сегментов: N434 (в D1-S6), L1280 (D3-S6), и F1579 (D4-S6). При этом очень существенным для связывания антидепрессанта является остаток L1280. Отмечается, что блокирование открытого, закрытого (в покое) или инактивированного канала происходит при разных концентрациях: EC_{50} открытого — 0,26 мкМ, инактивированного — 0,51, а закрытого — 33 мкМ [19].

Отличия в степени блокирования Na^{+} -каналов в их различных состояниях характерны и для других мембрано-активных средств, в частности, антиконвульсантов фенитоина, карбамазепина и ламотриджина, которые блокируют каналы предпочтительно в инактивированном состоянии. При блокировании имипрамином в этом состоянии каналов $EC_{50} = 1,3$ мкМ, а в их состоянии покоя — более 130 мкМ, само же блокирование быстрее осуществляется в открытом состоянии канала [23]. Весьма существенным при этом является наличие в структуре молекул некоторых

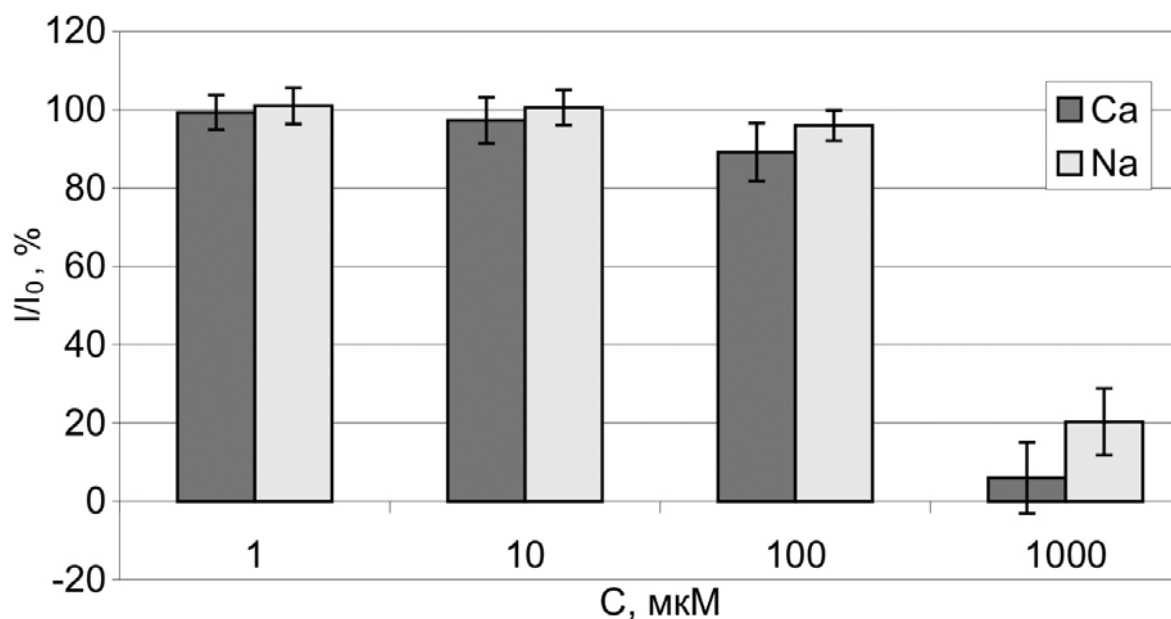


Рис. 1. Зависимости "концентрация-эффект" для кальциевых и натриевых токов при действии пиразидола в различных концентрациях. По оси абсцисс — концентрация, по оси ординат — ионный ток (I — при действии вещества, I_0 — до действия), доверительные интервалы при $p=95\%$

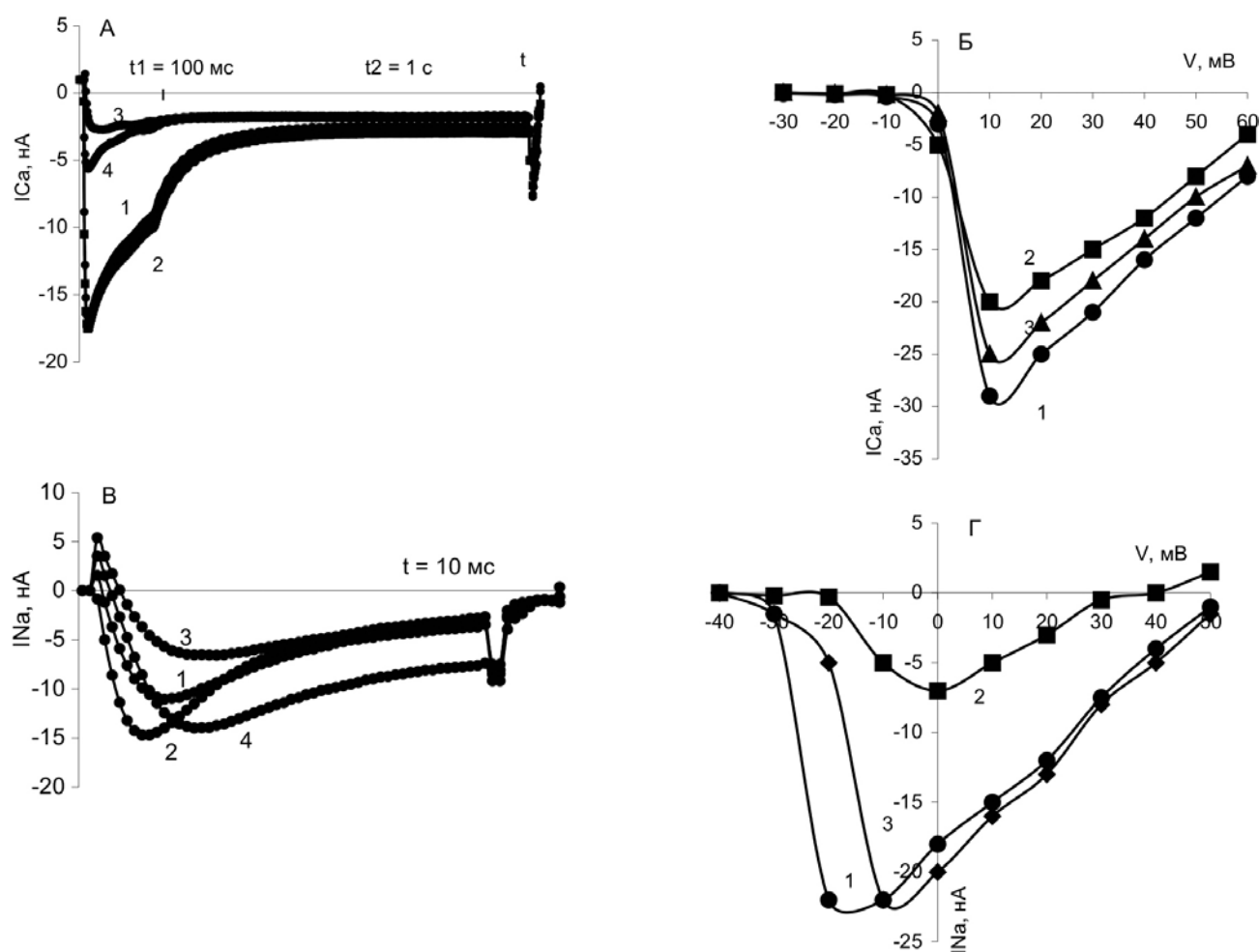


Рис. 2. Изменения кинетики токов и вольт-амперных характеристик кальциевых (А, Б) и натриевых (В, Г) каналов мембраны нейронов прудовика при действии пиразидола. А и В: по оси абсцисс — время, по оси ординат — ионный ток; Б и Г: по оси абсцисс — тестирующий потенциал, по оси ординат — ионный ток

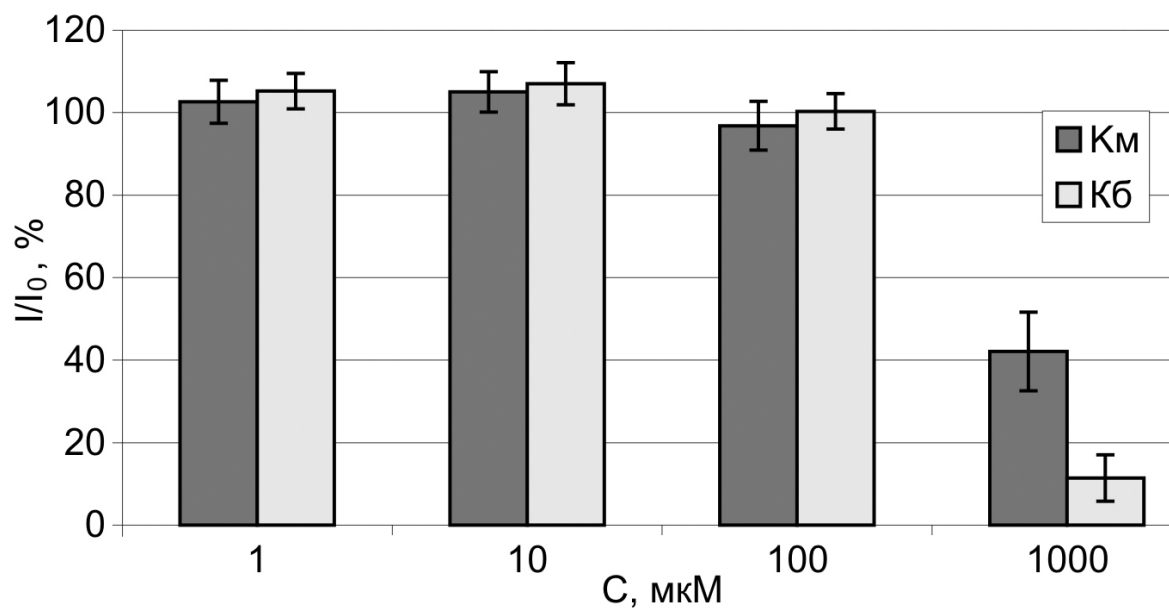


Рис. 3. Зависимости "концентрация-эффект" для медленных и быстрых калиевых токов нейронов прудовика при действии пиразида в различных концентрациях. По оси абсцисс — концентрация веществ, по оси ординат — ионный ток (I — при действии вещества, I_0 — до действия), доверительные интервалы при $p=95\%$

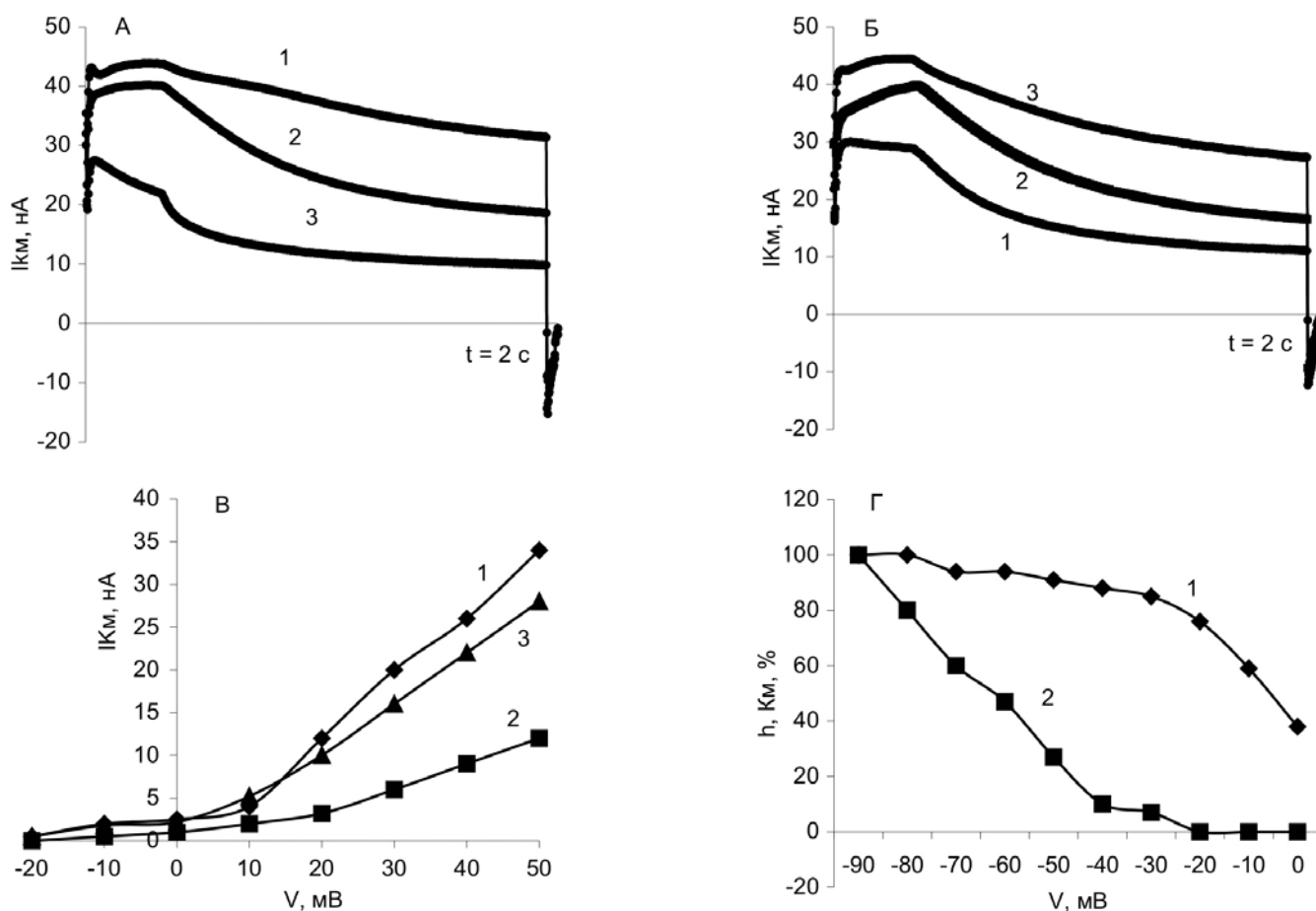


Рис. 4. Влияние пиразида (500 мкМ) на калиевые медленные каналы нейронов А: 1 — контроль, 2, 3 — усиление влияния пиразида через каждую мин и Б: 1 — начало отмывания, 2, 3 — восстановление амплитуды тока и инактивации через каждые 2 мин. А и Б: по оси абсцисс — время, по оси ординат — ионный ток; В и Г: по оси абсцисс — тестирующий (В) и поддерживаемый (Г) потенциал, по оси ординат — ионный ток (В) и h — процент неинактивированных каналов (Г). 1 — контроль, 2 — влияние пиразида, 3 — отмывание

антидепрессантов двух фенильных или бензольных колец под углом 110° , взаимодействующих в устье канала [14].

В некоторых случаях амитриптилин, нортриптилин, имипрамин, дезипрамин или трициклические антидепрессанты, по сравнению с анестетиком бупивакаином, оказались более сильными при блокаде Na^+ -каналов седалищного нерва или каналов Nav 1.5 кардиомиоцитов сердца человека [20]. При этом антидепрессанты с третичными аминами в структуре их молекул более эффективны, чем с вторичными аминами. Поскольку концентрации, блокирующие Na^+ -каналы, близки к терапевтическим, то, по мнению авторов, антидепрессанты могут оказывать и анальгетические эффекты [17, 22] или их усиливать [2].

Таким образом, все эти факты литературы подтверждают наши данные о характере подавления пиразидолом ионных токов нейронов моллюсков, а также и то, что наша модель адекватна задачам исследования влияния антидепрессантов. Двухфазность действия пиразидола на ионные каналы в наших опытах подтверждает двухфазные эффекты антидепрессантов на пресинаптические терминалы, при этом, по-видимому, первая фаза с небольшим активирующим и слегка подавляющим действием на каналы лежит в основе эффектов пиразидола [15, 21].

Важный показатель функционального состояния клетки — неспецифические мембранные токи утечки (неспецифической проводимости), отражающие количество ионных пор, через которые происходит свободная диффузия ионов, и который можно рассматривать как показатель стабильности мембраны.

Молекулярный механизм подавления токов, вероятно, связан с тем, что при действии пиразидола в высоких концентрациях снижается количество функционирующих каналов вследствие связывания их молекул со структурами ионных каналов, как это показано и для трициклических антидепрессантов. Медленное отмывание пиразидола свидетельствует о его прочном связывании с мембраной, которое было более сильным, чем для трициклических антидепрессантов [8—10]. Довольно высокое значение EC_{50} (порядка сотен мкМ) для пиразидола может быть обусловлено рядом факторов: структурой его молекулы, меньшей чувствительностью ионных каналов моллюсков, их влиянием на закрытые покоящиеся каналы. Снижение ионных токов возможно вследствие уменьшения времени открытого состояния отдельных каналов или уменьшения частоты их открывания, в нашей работе это могло происходить только для калиевых медленных токов, когда кинетика их инактивации ускорялась. Это подтверждает и возможность взаимодействия пиразидола с воротными механизмами каналов и усиление блокирования открывающихся каналов [9, 22].

Подавление всех ионных токов при действии пиразидола примерно в равной степени свидетельствует о неспецифичности (неизбирательности) влияния на те или иные ионные каналы. Можно предположить, что это связано с каким-то единым мембранным механизмом действия и, скорее всего, — с его взаимодействием с липидами мембраны и единообразным нарушением функционирования всех ионных каналов. Однако нами выявлена тенденция более сильного подавления кальциевых токов, которое начинается уже при концентрации 10—100 мкМ.

Следовательно, пиразидол с четырехциклической структурой молекулы, подобно трициклическим антидепрессантам, может оказывать существенное влияние на активность электровозбудимых клеток, возможно, через прямое дей-

ствие на структуру потенциал-зависимых ионных каналов, что, вероятно, будет сопровождаться изменением конформационных свойств белковой молекулы каналов. Последнее может быть также опосредовано изменением ферментативной активности фосфолипаз, происходящим в результате взаимодействия пиразидола с билипидным слоем мембраны.

Таким образом, полученные результаты о действии пиразидола на трансмембранные ионные токи нейронов убедительно свидетельствуют о его сильном мембранотропном действии, выражающемся в дозозависимом подавлении амплитуды (иногда увеличении) токов, в изменениях неспецифических токов утечки, кинетики токов. Пиразидол незначительно активировал калиевые токи и ускорял их инактивацию. Следует заметить, что до сих пор наиболее распространенные представления о механизмах действия пиразидола на организм связываются с его синаптотропными эффектами и влиянием на моноаминоксидазу А. Наши результаты о его прямом мембранотропном действии свидетельствуют, что при терапевтических концентрациях пиразидол, незначительно активируя или инактивируя ионные каналы, может оказать заметное модулирующее действие на функциональное состояние и деятельность клеток. Для каждого соединения можно найти некоторые отличительные особенности мембранотропного действия, которые, вероятно, определяются особенностями молекул этих соединений и их взаимодействием со структурами мембраны (связь "структура — действие"). Результаты цитофармакологических исследований открывают перспективу именно такому направлению дальнейших работ и методика позволяет проводить их целенаправленно и достаточно эффективно.

Список литературы

1. Вислобоков А.И., Игнатов Ю.Д. Цитофармакологическое исследование механизмов действия мембранотропных средств // *Обзоры клин. фармакол. лек. тер.* — 2003. — Т. 2, №1. — С. 14—22.
2. Игнатов Ю.Д. и соавт. (Ignatov Iu.D., Vasil'ev Iu.N., Kolchin V.V. et al. The analgetic activity of antidepressants and their influence on the pain-relieving effect of acupuncture // *Farmakol. Toksikol.* — 1991. — Vol. 54, №3. — P. 12—14).
3. Костюк П.Г., Крысталь О.А. Механизмы электрической возбудимости нервной клетки. — М.: Наука, 1981. — 204 с.
4. Шабанов П.Д., Вислобоков А.И., Марышева В.В., Мельников К.Н. Мембранные эффекты антигипоксанта // *Вестн. Рос. Воен.-мед. акад.* — 2005. — №1. — С. 56—68.
5. Bowden S., Yeung S.Y., Robertson B. Pharmacology of voltage-gated K^+ channels // *Toxic Reviews.* — 2003. — №22. — P. 1—12.
6. Catterall W.A. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels // *Neuron.* — 2000. — Vol. 26. — P. 13—25.
7. Catterall W.A. Structure and regulation of voltage-gated Ca^{2+} channels // *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.* — 2000. — Vol. 16. — P. 521—555.
8. Choi B.H., Choi J.S., Ahn H.S. et al. Fluoxetine blocks cloned neuronal A-type K^+ channels Kv1.4 // *Neuroreport.* — 2003. — Vol. 14, №18. — P. 2451—2455.
9. Choi B.H., Choi J.S., Yoon S.H. et al. Effects of norfluoxetine, the major metabolite of fluoxetine, on the cloned neuronal potassium channel Kv3.1 // *Neuropharmacology.* — 2001. — Vol. 41, №4. — P. 443—453.
10. Deak F., Lasztocki B., Pacher P. et al. Inhibition of voltage-gated calcium channels by fluoxetine in rat hippocampal pyramidal cells // *Neuropharmacology.* — 2000. — Vol. 39, №6. — P. 1029—1036.

11. Doyle D.A., Cabral J.M., Pfuetschner R.A. et al. The structure of the potassium channel: molecular basis of K^+ conduction and selectivity // *Science*. — 1998. — Vol. 280. — P. 69–77.
12. Dreixler J.C., Bian J., Cao Y. et al. Block of rat brain recombinant SK channels by tricyclic antidepressants and related compounds // *Eur. J. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 401. — P. 1–7.
13. Hille B. Ion channels of excitable membranes. University of Washington, 2001. — 722 p.
14. Kuo C.C., Huang R.C., Lou B.S. Inhibition of Na^+ current by diphenhydramine and other diphenyl compounds: molecular determinants of selective binding to the inactivated channels // *Mol. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 57, №1. — P. 135–143.
15. Nicholson G.M., Blanche T., Mansfield K., Tran Y. Differential blockade of neuronal voltage-gated Na^+ and K^+ channels by antidepressant drugs // *Eur. J. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 452, №1. — P. 35–48.
16. Nilsson J., Madeja M., Arhem P. Local anesthetic block of Kv channels: role of the S6 helix and the S5-S6 linker for bupivacaine action // *Mol. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 63. — P. 1417–1429.
17. Pancrazio J.J., Kamatchi G.L., Roscoe A.K., Lynch C. Inhibition of neuronal Na^+ channels by antidepressant drugs // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1998. — Vol. 284. — P. 208–214.
18. Pellegrini-Giampietro D.E., Moroni F. Voltage-sensitive Ion Channels: Modulation by Neurotransmitters and Drugs. — Berlin: Springer Verlag, 1988.
19. Song J.H., Ham S.S., Shin Y.K., Lee C.S. Amitriptyline modulation of Na^+ channels in rat dorsal root ganglion neurons // *Eur. J. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 401, №3. — P. 297–305.
20. Sudoh Y., Cahoon E.E., Gerner P., Wang G.K. Tricyclic antidepressants as long-acting local anesthetics // *Pain*. — 2003. — Vol. 103, №1–2. — P. 49–55.
21. Terstappen G.C., Pula G., Carignani C., Chen M.X., Roncarati R. Pharmacological characterisation of the human small conductance calcium-activated potassium channel hSK3 reveals sensitivity to tricyclic antidepressants and antipsychotic phenothiazines // *Neuropharmacology*. — 2001. — Vol. 40, №6. — P. 772–283.
22. Wang G.K., Russell C., Wang S.Y. State-dependent block of voltage-gated Na^+ channels by amitriptyline via the local anesthetic receptor and its implication for neuropathic pain // *Pain*. — 2004. — Vol. 110, №1–2. — P. 166–174.
23. Yang Y.C., Kuo C.C. Inhibition of Na^+ current by imipramine and related compounds: different binding kinetics as an inactivation stabilizer and as an open channel blocker // *Mol. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 62, №5. — P. 1228–1237.

The effect of pyrazidol on ion channels of Mollusc neurons

VISLOBOKOV A.I., IGNATOV YU.D., MEL'NIKOV K.N., SHABANOV P.D.

I.P. Pavlov State Medical University of St. Petersburg
Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

*The effects of antidepressant pyrazidol (pirlindole) in concentrations 1, 10, 100 and 1000 μM (extracellular application) on transmembrane calcium, sodium and both potassium slow and quick ionic currents were studied in isolated neurons of *Lymnaea stagnalis* mollusk by intracellular dialysis and fixed membrane potential. Pyrazidol acted in a dose-dependent manner biphasically and slow reversibly. Overall, during the first phase (1–100 μM), a slight increase of potassium currents was observed, whereas during the second phase (1000 μM) the equal inhibition of all currents was registered, with no selectivity of the pyrazidol action. Pyrazidol also accelerated the slow potassium current inactivation. Non-specific efflux currents were changed only a little, but increased after administration of pyrazidol 1000 μM , with pronounced membrane-destabilizing effect.*

Key words: antidepressants, pyrazidol, ionic currents (K^+ , Na^+ , Ca^{2+}), neuron, *Lymnaea stagnalis*

Эндокринные дисфункции у больных шизофренией: анализ случая

КОМИССАРОВ А. Г.

Психоневрологический диспансер, Набережные Челны, Россия

Цель. Описать редкий клинический случай полиэндокринопатии развившейся у больного шизофренией на фоне неоправданно длительной терапии типичными нейролептиками. Проследить динамику формирования эндокринных нарушений, выявить ведущие патогенетические составляющие, определить их влияние на течение шизофрении и предложить методы коррекции развившихся нарушений.

Описание случая. Пациент юношеского возраста с психопатологически отягощенной наследственностью после манифеста симптомов шизофрении в течение года получал терапию типичными нейролептиками, на фоне которой развились выраженные гормональные нарушения, отрицательно влияющие на дальнейшую динамику психического заболевания и соматическое состояние. Течение шизофрении характеризовалось нестабильными ремиссиями, возникающими 2–3 раза в год экзacerbациями, нарастающими метаболическими нарушениями, когнитивным дефицитом и прогрессирующими негативными нарушениями. Лабораторные показатели подтверждали наличие гормональных нарушений. В процессе анализа клинического случая удалось определить корреляцию между улучшением психического состояния пациента и нормализацией гормонального и соматического статуса, которые произошли при включении в схему терапии гормональных препаратов или средств, влияющих на обмен веществ. Отсутствие эффекта от терапии, проводимой типичными нейролептиками, потребовало назначения атипичных антипсихотиков и препаратов с нормотимической активностью.

Выводы.

1. Пубертатный возраст является критическим периодом для развития тяжелой эндокринной патологии у больных шизофренией, получающих лечение типичными нейролептиками.
2. Гормональный скрининг больных шизофренией может оказать значительную помощь в определении причин развития эндокринных осложнений и оптимизировать процесс лечения.
3. Мероприятия, направленные на терапию эндокринных дисфункций у больных шизофренией могут оказать положительное влияние на течение и прогноз заболевания.

Ключевые слова: шизофрения, эндокринная дисфункция

Введение

Вопросы взаимосвязи эндокринных дисфункций и психических расстройств всегда вызвали интерес исследователей [10]. Первые упоминания о связи эндокринной патологии с психическими нарушениями относятся к концу XIX века. Опираясь лишь на клинические и эмпирические данные, психиатры того времени выдвинули ряд предположений, которые можно считать первыми упоминаниями будущей дисциплины — психозендокринологии [2]. Так, например, С.С. Корсаков [7] указывал на связь "тучности" при психических заболеваниях с неблагоприятным исходом патологического процесса. Известный психиатр-исследователь Гризингер [3] отмечал, что беременность и лактация часто способствуют развитию "сумасшествия". Шюле придавал большое значение прекращению или скудности менструаций у больных меланхолией.

Исследователями выдвигались различные теории о роли гормонов в возникновении и развитии шизофрении. Одни считали наиболее важной патологию щитовидных и половых желез, другие — надпочечников и тимуса, третьи — поджелудочной железы [2]. Несмотря на многочисленные доказательства участия гормонов в генезе шизофрении, все эти предположения в настоящее время носят лишь исторический характер. Появление первых лекарственных препаратов для лечения шизофрении, создание нейромедиаторной теории психической патологии и успехи нейробиологических наук позволили сформулировать первые научные теории, касающиеся связи психических расстройств и эндокринных дисфункций. Общепринятыми являются положения, утвер-

ждающие, что при шизофрении не всегда удастся выявить эндокринную патологию, и что тяжелые эндокринные расстройства не всегда приводят к психическим расстройствам.

В последние десятилетия все большее внимание исследователей привлекает изучение влияния психофармакологической терапии на состояние гормонального гомеостаза. Наиболее важными эндокринными расстройствами, сопутствующими нейролептической терапии больных шизофренией, принято считать ожирение, сахарный диабет II типа, гиперпролактинемия и гипотиреоз. При этом все эти состояния бывают тесно связаны между собой, и считается, что особенно неблагоприятным временем появления этих расстройств является юношеский возраст [11, 12].

Большие надежды в терапии больных шизофренией возлагались на атипичные нейролептики, но и они не оправдали себя в полной мере в связи с частотой встречаемости при их назначении эндокринных побочных эффектов, характерных для препаратов этой группы [1]. В публикациях последних лет обсуждается проблема прибавки веса на фоне приема антипсихотиков второго поколения, что может вызвать у части больных ожирение и связанные с ним развитие сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета 2 типа [13]. Так, например, оланзапин вызывает повышение массы тела примерно у около 50% пациентов, увеличивает уровень смертности от сердечно-сосудистых осложнений у пожилых¹, и опасен в плане развития сахарного диабета 2 типа [14]. На развитие сахарного диабета 2 типа влияет, помимо

¹ The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2004

прибавки в весе, прямое метаболическое действие оланзапина, связанное с антагонизмом к серотониновым 5-HT_{2C} или к гистаминовым H₁-рецепторам, и с повышением лептина сыворотки крови [9]. Многочисленные исследования показывают негативное влияние ожирения на качество жизни больных шизофренией и состояние их физического здоровья [8]. Клозапин, как самый первый представитель класса атипичных антипсихотиков, также вызывает нежелательную прибавку веса [15]. Другой атипичный нейролептик, рisperолепт, у большей части пациентов вызывает гиперпролактинемию, что может привести к развитию аменореи у женщин и сексуальной дисфункции у мужчин [4, 5, 6]. Приведенный ниже клинический случай демонстрирует редкое сочетание полиэндокринной патологии, развившейся у больного с шизофренией в юношеском возрасте на фоне длительной терапии типичными нейролептиками.

Описание случая

Пациент Ф., 1988 г.р., наследственность: дед по материнской линии был по характеру упрямый, твердый, малоразговорчивый. Мать больного имеет трех братьев. Средний брат по характеру был очень жесткий, упрямый, сильный, малообщительный. Матери больного — 43 года, рабочая. Отмечает, что детство было тяжелое, помнит, что была плаксивой, были страхи из-за драк родителей, были моменты неуверенности в себе, но потом с возрастом все прошло. В семье является лидером, но в обществе к лидерству никогда не стремилась. Дед со стороны отца в юношестве перенес психическое расстройство. Живя с суровым отчимом, который постоянно на его глазах избивал мать, после очередной ссоры впал в "ступор", после которого его отвезли в психиатрическую больницу, где он долго находился на лечении. После этого выздоровел, но у него осталась "парализованной" рука, и он "припадал" на одну ногу. По характеру он был крайне вспыльчивым, неоднократно наносил себе порезы ножом в области предплечий. Двоюродная сестра деда с двадцати лет находилась в психиатрической больнице. Отец больного по характеру мягкий, добрый, медлительный, малообщительный и постоянно неуверенный в себе человек, злоупотребляющий алкогольными напитками.

Пациент родился, когда родителям было по 26 лет, от второй срочной беременности, доношенный (вес — 3900 г., рост — 58 см). На 5-м месяце беременности мать перенесла тяжелое респираторное заболевание, по поводу которого была определена на лечение. На протяжении всей беременности испытывала страх потерять ребенка. Пациент до года наблюдался неврологом. Получал лечебный массаж. Ходить начал в 1 год и 2 мес. С года отмечались проявления диатеза: краснели щеки и уши, был зуд. В процессе взросления психологически всегда был ближе к матери, чем к отцу. В детский сад ходить не хотел, при расставании очень сильно плакал. В раннем детстве отмечался "страх темноты". Всегда нравилось играть одному, уставал в присутствии других детей. В любое время года спал, укрывшись одеялом с головой, во сне всегда сильно потел. Долго не выговаривал букву "р", "чисто" начал говорить лишь к пяти годам. К школе научился читать, но математика давалась с большим трудом. В течение года школы не посещал дошкольное учреждение в связи с тяжелым материальным положением семьи. В школу всегда ходил с нежеланием, поскольку подвергался нападкам со стороны сверстников, его всегда обижали, дразнили и пугали. Друзей практически не имел, не мог найти общий язык с одноклассниками. Во время обучения в школе ничем себя не проявлял, всегда держался в тени. Рос скрытным, тихим, не любознательным. Отец практически не участвовал в воспитании сына. После 10 лет стал более общительным, но в школе контактов со сверстниками по-прежнему не было. Иногда мог общаться с ребятами намного младше его.

В 15 лет родители стали замечать, что их ребенок изменился. У него появился странный взгляд, он выглядел ушедшим в себя, стал часто и подолгу сидеть и смотреть в окно. Как отмечает мать, внешне он выглядел отрешенным от реальности. В 9-м классе состояние изменилось настолько, что стало заметно окружающим: появилась возбудимость, неуверенность. Без видимой причины стал писать своим обидчикам записки, в которых нецензурно угрожал им, рисовал непристойные картинки. Впервые был госпитализирован в детское психиатрическое отделение в возрасте 14 лет. В отделении пациент сообщил врачам, что слышит мужские голоса, которые заставляли его прыгнуть с девятого этажа. Клинико-экспертной комиссией был выставлен диагноз шизофрения, простая форма. Получал лечение типичным нейролептиком галоперидолом в виде внутривенных инфузий в дозе до 20 мг/сут, с последующим переводом на прием этих же доз препарата внутрь. На фоне терапии у пациента отмечались выраженные экстрапирамидные нарушения, преимущественно в виде акинето-ригидного синдрома: был заторможен, не мог ходить, отмечался крупноразмашистый тремор. Корректоры экстрапирамидных осложнений пациенту не назначались. После выписки из стационара продолжал амбулаторно принимать галоперидол в дозе 20 мг/сут. и азалептин 100 мг на ночь. За время госпитализации пациенту была оформлена инвалидность. Психическое состояние больного после выписки из стационара характеризовалось развитием индифферентности, вялости, заторможенности, повышением аппетита, адинамией. Больной отрицал наличие галлюцинаторных переживаний. При этом к перенесенному психическому состоянию относился совершенно без критики. После выписки перестал чем-либо интересоваться. Дома много лежал, был крайне пассивен. На фоне амбулаторной терапии в течение года отмечалась прибавка в весе на 20 кг. Концентрация жировых депо преобладала в висцеральной и бедренной областях. Появились признаки гинекомастии. В возрасте 15 лет доза галоперидола для поддерживающей терапии была уменьшена до 5 мг/сут. Через две недели после снижения дозы препарата развилась экзакербация в виде появления галлюцинаторной симптоматики, нарушения сна и двигательного возбуждения. Впервые был госпитализирован во взрослое психиатрическое отделение в 2003 г. На фоне короткого курса терапии галоперидолом в виде внутривенных капельных инфузий в дозе до 60 мг в сутки состояние пациента быстро стабилизировалось. Экстрапирамидных осложнений на фоне параллельного назначения корректоров не было. При выписке отмечались признаки сохраняющегося эмоционально-волевого и когнитивного дефицита, явления инфантильности. В соматическом статусе ведущими были признаки ожирения и гипертонической болезни. В амбулаторных условиях лечение было продолжено пролонгированным нейролептиком "Модитен-депо" в дозе 50 мг в месяц, на фоне которого в течение года отмечалась стабилизация психического состояния больного. Постепенно отмечались появление признаков активности: пациент стал интересоваться просмотром телепередач, выходил с родителями гулять, окончил школу в режиме домашнего обучения, мог подолгу играть в компьютерные игры, стал более открыт и общителен с родителями. При этом постепенно продолжал набирать вес, который достиг 100 кг. С весны 2004 г. зафиксирована повторная экзакербация по типу прежнего обострения. В связи с изменением состояния проходил лечение в дневном стационаре, куда его каждый день водила мать. Рекомендации после лечения заключались в назначении "лекарственных каникул" на 3 мес., в связи с чем в амбулаторных условиях психиатром медикаментозная терапия не проводилась. На фоне этого в течение полугода у больного нарастали пассивность, безучастность к окружающему, отсутствие аппетита. Пациент целые дни лежал в кровати, перестал общаться с родными. В октябре 2004 г. больной был направлен на лечение в стационар на дому, где получал следующую терапию:

галоперидол в дозе 20 мг и амитриптилин в дозе 100 мг в сутки. Улучшения состояния на фоне проводимой терапии не отмечалось. В конце декабря 2004 г. состояние пациента резко изменилось: появилась заторможенность, мог долго находиться в одной позе, на обращения родных не реагировал, перестал принимать пищу, нарушился сон. В конце декабря 2004 г. в связи с развитием обострения был госпитализирован в психиатрическое отделение с диагнозом: шизофрения параноидная, детский тип, непрерывное течение со стабильным эмоционально-волевым дефектом. Синдром галлюцинаторного субступора с кататоническими включениями. При госпитализации в отделение был заторможен, погружен в свои переживания, отрешен, иногда беспричинно стоял на одном месте в застывшей позе. Такое состояние изредка сменялось резким появлением суетливости, попытками куда-то бежать, невнятным бормотанием. Получал лечение в виде монотерапии нейролептиком клопиксол в виде комбинации пероральных форм (до 100 мг/сут), инъекций депо (400 мг) и акуфаза (200 мг). На фоне проводимой терапии в течение месяца удалось добиться устранения острых проявлений шизофренического психоза. Пациент был выписан из отделения в состоянии медикаментозной ремиссии с рекомендациями продолжить дальнейшее противорецидивное лечение депо формами препаратов (клопиксол-депо 400 мг в 4 недели).

По данным выписного эпикриза: соматическое состояние. Артериальное давление 140/90 мм рт.ст., пульс 98 уд/мин, масса тела 105 кг. Кожные покровы бледные, влажные и холодные на ощупь. Лицо одутловато, отечно в периорбитальной области. Преобладает женский тип телосложения, основная масса жировых депо на бедрах и в области живота. Оволосение не выражено даже в области подбородка, где определяются редкие единичные вьющиеся волосы. Молочные железы оформлены по женскому типу. Живот мягкий, безболезненный. Стул и диурез в норме.

Психическое состояние. Сознание не помрачено, знает, что находится в больнице, правильно называет свои данные, узнает врача, месяц называет правильно, число и год знает. Дистанцию не выдерживает, проходит на беседу и тут же начинает ходить по кабинету, трогает вещи без спроса, берет их, затем кладет на место, перебивает врача, задает не относящиеся к беседе вопросы. Внимание удерживается на непродолжительное время, порывается уйти из кабинета, просится домой, т.к. дома есть компьютерные игры, хочет быстрее играть в них. Речь смазанная, незрелая, голос детский. Словарный запас небогат. Инфантилен. Внешне крайне неопрятен, за собой не следит, но себя обслуживает. Контакт установить сложно из-за отсутствия целенаправленного внимания. О своих переживаниях ничего не сообщает, постоянно спрашивает, когда пойдет домой, дадут ли ему группу, и будет ли мама ему с пенсией давать 200 руб. на игры. Временами к чему-то прислушивается, в стороне шепчет сам с собой (но с кем разговаривает, врачу не сообщает). По-видимости, испытывает какие-то отдельные переживания, но они не являются преобладающими в его сознании на момент беседы, и не имеют руководящего значения в поведении больного.

Клинический диагноз при выписке. Основное заболевание: параноидная шизофрения, юношеский тип, непрерывное течение со стабильным эмоционально-волевым дефектом. Галлюцинаторный синдром F20.00. Сопутствующие заболевания: синдром гиперпролактинемии с гинекомастией, гипертоническая болезнь 1 ст., гипотиреоз, ожирение 2 ст.

Рекомендованная терапия амбулаторно выполнялась. Состояние было относительно стабильным. Нарушенный ночной сон регулировался временным назначением клозапина в дозе 100 мг внутрь. Пациент со временем стал эмоционально живее, двигательнее активнее, но преобладающими в психическом статусе были явления апатии и абулии. У больного отмечалось повышенное артериальное давление, доходящее до 140/100 мм рт.ст., одышка при ходьбе. В телосложении преобладал женский тип ожирения, была выражена гинеко-

мастия. Удовлетворительное психическое состояние сохранялось до июня 2005 г., когда развилась очередная экзаксация. Стал кричать, что "бес ему рвет желудок и угрожает убить". Пациент на короткий срок для детального обследования и подбора терапии был госпитализирован в психиатрическое отделение. В связи с наличием признаков устойчивости к проводимой терапии, усугублением негативной симптоматики, нарастанием клинической картины полиэндокринной патологии, подтверждаемой лабораторными данными (табл. 1), было принято решение о постепенном переводе пациента на атипичные нейролептики с добавлением в схему лечения препаратов обладающих нормотимической активностью. Также была поставлена задача необходимости коррекции гормональной дисфункции. После выписки из стационара в течение полугода, с учетом переносимости и спектра побочных эффектов, была подобрана наиболее подходящая схема терапии, которая представлена в табл. 2. На фоне проводимого лечения в соматическом состоянии пациента стала отмечаться положительная динамика, коррелирующая с нормализацией гормонального статуса. Артериальное давление стабилизировалось на показателях 130/80 мм.рт.ст. Наметились динамика уменьшения массы тела в пределах 2—3 кг. Значительно снизилась одутловатость лица и обычная утренняя пастозность. Стали более интенсивными признаки мускулинизации — пациент стал бриться через день, изменилось качество и характер оволосения на лице. Отмечалась положительная динамика лабораторных показателей (табл. 1). В психическом статусе пациента на фоне проводимого лечения отмечались нормализация поведения, большая доступность, сосредоточенность, усиление концентрации внимания. Пациент стал интересоваться окружающим, с интересом смотреть телевизор, общаться с матерью, покупать себе игры для компьютера, в которые с удовольствием стал играть. Большой стал посещать организованные при больнице занятия лечебной физкультурой, о которых с увлеченностью и интересом рассказывал врачу. При этом сохранялась инфантильность, примитивность интересов, отсутствие реальных планов на будущее, "детскость" и нелепость суждений. Проявления наличия активной психопатологической симптоматики не выявлялись, но за период перевода больного с типичных нейролептиков на атипичный антипсихотик наблюдались неразвернутые, элементарные психотические галлюцинаторные феномены, сопровождающиеся тревогой и легко купируемые краткосрочным назначением транквилизаторов.

Терапевтическая тактика строилась с учетом соматического и эндокринного статуса пациента. Для базовой противорецидивной терапии и с учетом профиля побочных действий был выбран атипичный антипсихотик кветиапин (сероквель), как наиболее безопасный в плане развития и усугубления имеющихся у пациента эндокринных сдвигов. Для стабилизации аффективной сферы и колебаний настроения, которые отмечались на протяжении всей болезни пациента, был выбран препарат углекислого лития пролонгированного действия — контемнол (суточная доза 1000 мг).

Для контроля артериального давления, с целью развития мягкого гипотензивного эффекта, была выбрана ретардированная форма гипотиазидового диуретика индапамид (арифон-ретард 1,5 мг/сут) с удобным режимом приема препарата — 1 раз в сутки. Для снижения избыточной массы тела на фоне безуспешного применения метформина в дозе 2000 мг/сут, был назначен обратимый ингибитор глюкоамилазы кишечника глюкобай в дозе 200 мг/сут.

Анализ гормонального статуса пациента проводился по принципу наиболее отклоняющегося от предполагаемой нормы показателя. При лабораторном исследовании было выявлено, что уровень пролактина у пациента в четыре раза превышал верхний показатель нормы (табл. 1). С учетом клинических данных состояние было расценено как синдром гиперпролактинемии, развитие которого патогенетически было связано с длительной терапией типичными нейролептиками

Таблица 1

Динамика гормонального статуса пациента Ф.

Наименование	Результат в динамике				Норма
	04.06.05.	02.08.05.	03.11.05.	12.02.06.	
ТТГ	2,8	0,0	0,0	0,0	0,23—3,9 мкМЕ/мл
Т3		2,3	1,9	1,8	0,8—3,0 нг/мл
Т4	116,0	162,0	70,0	86	46-158 нмоль/л
Тестостерон		15,8	11,6	24,8	12,1—38,3 нмоль/л
Пролактин			2263,0	786	105—540 мМЕ/мл

Таблица 2

Общая схема проводимой терапии пациента Ф.

Название лекарственного препарата	Время приема и доза (мг)			Суточная доза, мг
	Утро	День	Вечер	
Сероквель	400	0	400	800
Контемнол	500 мг	0	500 мг	1000
Бромкриптин	2,5	2,5	2,5 мг	7,5
Тамоксифен	0	0	20 мг	20
Трийодтиронин	100 мкг	0	0	100
L-тироксин	100 мкг	0	0	100
Глюкобай	100 мг	0	100 мг	200
Арифон Ретард	1,5 мг	0	0	1,5

(в нашем случае неадекватно длительная терапия галоперидолом, начатая в юношеском возрасте). Клинически синдром гиперпролактинемии подтверждался наличием ожирения 2-й степени (индекс массы тела (ИМТ) — 34,10 кг/м²), гинекомастией, инфантилизмом и недоразвитостью вторичных половых признаков. Для коррекции гиперпролактинемии пациенту был назначен центральный агонист дофаминовых рецепторов — бромкриптин в дозе 7,5 мг/сут. в три приема. Динамика гиперпролактинемии на фоне терапии бромкриптином отражена в табл. 1.

Низкий показатель уровня тестостерона, вместе с клинической картиной недоразвитости вторичных половых признаков позволил провести коррекцию эмпирически предполагаемой вторичной гиперэстрогемии с помощью препаратов группы нестероидных антиэстрогенов (такмоксифен, 20 мг/сут). Нарушения в обмене щитовидных гормонов корректировались путем приема основных аналогов щитовидных гормонов класса Т3 и Т4. Обобщенные данные по динамике гормонального статуса в процессе терапии и обобщенная схема лечения пациента представлены в табл. 1—2.

Обсуждение

В процессе анализа клинического случая удалось определить корреляцию между улучшением психического состояния пациента и нормализацией гормонального и соматического статусов, которые произошли при включении в схему терапии гормональных препаратов влияющих на обмен веществ. Пациент юношеского возраста с психопатологически отягощенной наследственностью после манифеста симптомов шизофрении в течение года получал терапию типичными нейролептиками, на фоне которой приобрел выраженные гормональные нарушения, отрицательно влияющие на дальнейшую динамику психического заболевания и соматического статуса. Течение шизофрении характеризовалось нестабильными ремиссиями, возникающими 2—3 раза в год экзacerbациями, нарастающими метаболическими нарушениями, когнитив-

ным дефицитом и прогрессирующими негативными нарушениями. Лабораторные показатели подтверждали наличие гормональных нарушений. Отсутствие эффекта от терапии, проводимой по стандартным принципам, потребовало поиска путей преодоления терапевтических трудностей. Перевод на атипичный антипсихотик, использование нормотимиков и препаратов влияющих на метаболизм и обмен гормонов позволили преодолеть сложности терапии и добиться определенных успехов в стабилизации психического состояния пациента на данном этапе лечебного процесса.

Выводы

1. Пубертатный возраст является критическим периодом для развития тяжелой эндокринной патологии у больных шизофренией получающих лечение типичными нейролептиками. Применять препараты этой группы в юношеском возрасте следует крайне осторожно, короткими курсами, ориентируясь на показания и противопоказания, особенности гормонального статуса и физического развития больного и согласуясь с профилем их побочного действия.

2. Гормональный скрининг больных шизофренией с явлениями имеющейся или формирующейся эндокринной дисфункции, а также у терапевтически резистентных пациентов, может оказать значительную помощь в определении причин развития этих состояний и поиска путей их коррекции.

3. Мероприятия, направленные на терапию эндокринных дисфункций у больных шизофренией могут оказать существенное влияние на течение и прогноз заболевания, повлиять на чувствительность к антипсихотическим препаратам, способствовать смягчению негативных и когнитивных расстройств и становлению более качественных ремиссий, улучшить качество жизни пациентов.

Список литературы

1. Андреев Б. В. Атипичные антипсихотические средства нового поколения: итоги и перспективы. — 2005. — С. 4—8.
2. Горобец Л.И., Литвинов А.В. Исторические аспекты и современный этап развития психоэндокринологии // В кн.: Современные проблемы психиатрической эндокринологии. — М., 2004. — С. 6—9.
3. Гринингер В. Душевные болезни. — СПб, 1875; — 160 с.
4. Калинин В.В., Рывкин П.В. Атипичные нейролептики в психиатрии: правда и вымысел // Психиатрия психофармакотер. — 1999. — №1. — С. 15—18.
5. Козловский В.Л. Основы адекватного применения препаратов в психиатрии // Психиатрия психофармакотер. — 2004. — №1. — С. 26—32.
6. Козловский В.Л., Попов М.Ю. Перспективы патогенетического подхода к обоснованию фармакотерапии шизофрении // Соц. Клин. психиатрия — 2004. — Т. 14. — С. 97.
7. Корсаков С.С. Курс психиатрии. СПб; — 1901; — 113 с.
8. Крылов В.И. Метаболические эффекты атипичных нейролептиков // Рос. Психиатрич. журн. — 2004. — Т. 3. — С. 47—51.
9. Лии Дж. М.Е. Пайонк Ф.Д. Пациенты, получающие атипичные антипсихотические препараты. Еще одна группа повышенного риска развития сахарного диабета 2 типа // Рус. Мед. Журн. — 2003. — Т. 11. — С. 624—631.
10. Мосолов С.Н. Современный этап развития психофармакотерапии // В кн.: Новые достижения в терапии психических заболеваний / С.Н. Мосолов. — М: Бином; — 2002. — С. 31—37.
11. Нуллер Ю.Л. Практические аспекты психофармакотерапии: трудности и ошибки // Психиатрия психофармакотер. — 2002. — №1. — С. 16—18.
12. Попов М.Ю. Фармакотерапия шизофрении: анализ объективных трудностей // Рос. Психиатрич. Журн. — 2003. — Т. 4. — С. 41—42.
13. Green A.I., Patel J.K., Goisman R.M., Allison D.B., Blackburn G. Weight Gain from Novel Antipsychotic Drugs: Need for Action // Gen. Hosp. Psychiatry. — 2000. — Vol. 22. — P. 224—235.
14. Kane J.M. Factors which can make patient difficult to treat // Br. J. Psychiatry. — 1996. — Vol. 169. — P. 10—15.
15. Lindenmeyer J.P., Patel R. Olanzapine-induced ketoacidosis with diabetes mellitus // Am. J. Psychiatry — 1999. — Vol. 156. — P. 1471.

Endocrine dysfunction in schizophrenic patients: case report**KOMISSAROV A.G.**

City Mental Hospital, Naberezhnye Chelny, Russia

The aim of the present clinical case was to describe a rare clinical case of the endocrine dysfunction (developed as a result of a long term therapy with typical neuroleptics) in the patient suffering from schizophrenia. We also wanted to assess the dynamics of endocrine dysfunction development, to discover the main pathogenic components, to define their influence upon the psychosis and to suggest methods of therapy.

Case. A 18-year old patient with family history of mental disorders was receiving typical neuroleptics during a year after his first episode of schizophrenia. At the background of such therapy, there appeared significant endocrine dysfunction that had negative effect on the further dynamics of the mental disease. The course of schizophrenia was characterized by the absence of remission and by frequent exacerbations. The patient had clear symptoms of metabolic syndrome, cognitive deficiency and endocrine dysfunction (confirmed with laboratory tests). The therapy was shifted from typical to atypical neuroleptic olanzapine (seroquel). This change facilitated therapeutic efforts to correct the patient's metabolic and hormonal dysfunction. At the background of this combined therapy, we managed to stabilize the patient's psychical condition and normalize his laboratory data. Analysis of this case shows definite correlation between the patient's psychical condition and his hormonal status. Stabilization of the condition was achieved by combined therapy with atypical neuroleptics, hormonal treatment and use of the medicine against metabolic dysfunction.

Conclusions:

1. Juvenile age is the critical period for development of severe endocrine dysfunction in patients suffering from schizophrenia that receive treatment with typical neuroleptics.
2. Hormonal screening of schizophrenic patients can assist to identify the causes of hormonal dysfunction and to find the way of its correction.
3. Efforts made to treat endocrine dysfunction of the patients suffering from schizophrenia have positive influence upon the course and prognosis of schizophrenia.
4. In adolescent schizophrenics, typical neuroleptics (compared with atypicals) have more pronounced unwanted endocrine side effects.

Key words: schizophrenia, endocrine dysfunctions

Неврологический статус при идиопатической артериальной гипотензии

ГИЗАТУЛИНА Л.А., ПУЗИН М.Н., КРУГОВЫХ Н.Ф.

Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

В работе представлены результаты компьютерного анализа основных жалоб и стандартного неврологического обследования пациенток, страдающих артериальной гипотензией (шифр I 95.0 по МКБ-10), которые были распределены по 4 возрастным группам (20—29, 30—39, 40—49, 50—59 лет). Контрольную группу составили практически здоровые женщины тех же возрастов. Анализ неврологической симптоматики при ИАГ, отражающей состояние проводниковых и клеточных структур нервной системы, выявил различную роль симптомов и их динамики в течении заболевания, в диагностике и оценке тяжести течения болезни.

Ключевые слова: неврологические симптомы, идиопатическая артериальная гипотензия

Введение

По литературным данным идиопатическая артериальная гипотензия, характеризующаяся длительно сохраняющимся низким уровнем артериального давления — распространенное заболевание жителей промышленно развитых стран, которое регистрируется у 4—12% населения [4, 22]. В ныне действующей Международной классификации болезней — МКБ-10 идиопатическая артериальная гипотензия (ИАГ) впервые выделена как отдельная нозологическая единица с шифром — I 95.0. Известно, что ИАГ выявляется у молодых лиц современных профессий, преимущественно женщин, работающих в условиях гиподинамии и повышенного психоэмоционального напряжения, существенно снижая их работоспособность и качество жизни [19, 24]. Установлено, что гипотензия является предиктором смертности, ишемических инсультов, инфарктов, переломов, глухоты, деменции [4, 14, 16, 18, 20, 21, 25]. Развитие указанных осложнений при ИАГ обусловлено врожденной несостоятельностью механизмов обеспечения уровня артериального давления (АД) в соответствии с меняющимися условиями внутренней и внешней среды [1]. В их основе лежит церебральная гипоперфузия, со временем приводящая к микроструктурным повреждениям различных структур мозга, в частности центральных отделов вегетативной нервной системы (ВНС) [1, 2, 3]. Развиваются вторичные изменения мозга вплоть до деменции, которая в последнее время подтверждается и данными патологоанатомов [3, 8, 15].

Поэтому необходим дальнейший анализ соотношения степени повреждения мозга и состояния вегетативной нервной системы (ВНС) в динамике проявлений ИАГ. В соответствии с изложенным были сформулированы следующие цели данной работы:

1) выяснить динамику совокупности симптомов сосудистой вегетативной дисфункции и неврологической симптоматики при сравнении групп пациентов с ИАГ различного возраста;

2) выделить комплексы симптомов сосудистой вегетативной дисфункции и неврологической симптоматики, характерные для ИАГ с целью локализации зон нарушения церебральной гемодинамики;

3) очертить задачи врача-невролога в диагностике осложнений ИАГ и формировании лечебно-профилактических рекомендаций.

Материалы и методы

В данной статье приводятся данные общего и неврологического обследования женщин с ИАГ в возрасте 20—59 лет, разделенных на 4 возрастных подгруппы по 50 пациенток в каждой: 1-я — 20—29 лет; 2-я — 30—39 лет; 3-я — 40—49 лет; 4-я — 50—59 лет. Диагноз ИАГ установлен в соответствии с традиционными критериями [11, 13]. В эту группу мы не включали тренированных спортсменов, лиц, прибывших с Крайнего Севера или высокогорья.

Обследование пациенток включало: сбор данных анамнеза, жалоб, измерение АД по методу Н.С. Короткова, проведение функциональных исследований. Неврологическое обследование проводилось по общепринятой схеме. Для получения характеристик сосудистой вегетативной дисфункции использовались комплексные таблицы — опросники Российского центра вегетативной патологии (РЦВП).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью стандартных пакетов программ: Excel-2003, Statistica версии 6, SPSS версии 13.

Результаты и обсуждение

Для анализа динамики симптомов клинической картины ИАГ, полученных с помощью опросника РЦВП и стандартного неврологического обследования, был проведен анализ взаимосвязи этих симптомов с возрастом. Использовался непараметрический критерий ковариации Спирмена (ρ). Симптомы, достоверно ($p < 0,05$ и $p < 0,01$) связанные с возрастом, представлены в таблице.

В анализируемой выборке по коэффициенту Спирмена, из группы вегетативной симптоматики с возрастом достоверно коррелируют 5 из 13 симптомов опросника РЦВП: метеозависимость, генерализованный гипергидроз, дистальный гипергидроз, трудности засыпания, астенический синдром (строка 3 таблицы). При этом частота 1-го симптома — метеозависимости — имеет положительный, а последнего — астенического синдрома — отрицательный коэффициент ковариации. С возрастом частота первого — метеозависимости — увеличивается, а второго — астенического синдрома — снижается (рис. 1). Восемь неврологических симптомов из 21 с возрастом коррелируют положительно, т.е. их частота с возрастом увеличивается (столбец 3 таблицы).

Кроме того, в таблице представлены величины ковариации (ρ Спирмена) симптомов сосудистой вегетативной дисфункции (столбцы 4—8) и неврологических симп-

томов (строки 4—11). В каждом столбце три наибольших коэффициента, отражающих связь симптомов сосудистой вегетативной дисфункции и неврологических симптомов выделены шрифтом:

1) для метеозависимости: неустойчивость в усложненной позе Ромберга, девиация языка, вялые зрачковые реакции на свет (вялые фотореакции);

2) для генерализованного гипергидроза: девиация языка, вялые фотореакции, полиневритический тип нарушений чувствительности;

3) для дистального гипергидроза: вялые фотореакции, гипестезия по зонам Зельдера, девиация языка;

4) для трудности засыпания: вялые фотореакции, девиация языка, неустойчивость в усложненной позе Ромберга;

5) для астенического синдрома: неустойчивость в усложненной позе Ромберга, девиация языка, симптомы орального автоматизма.

В целом, наибольшую связь симптомов сосудистой вегетативной дисфункции с неврологической симптоматикой проявляют: генерализованный гипергидроз, метеозависимость и дистальный гипергидроз (строка 12 таблицы). Из неврологической симптоматики наибольшую связь с симптомами сосудистой вегетативной дисфункции проявляют: неустойчивость в усложненной позе Ромберга, вялые фотореакции и девиация языка (столбец 9 таблицы).

Динамика частоты симптомов сосудистой вегетативной дисфункции в возрастных группах пациентов ИАГ показана на рис. 1.

Динамика неврологической симптоматики в возрастных группах пациентов ИАГ представлена на рис. 2.

Для дополнительной характеристики взаимосвязи симптомов сосудистой вегетативной дисфункции и неврологической симптоматики проведен факторный анализ указанного комплекса симптомов.

На рис. 3 в проекции выбранных факторов 2 и 3 наблюдаются совокупности, объединяющие симптомы сосудистой вегетативной дисфункции и неврологическую симптоматику:

а) метеозависимость, астенический синдром и неустойчивость в усложненной позе Ромберга;

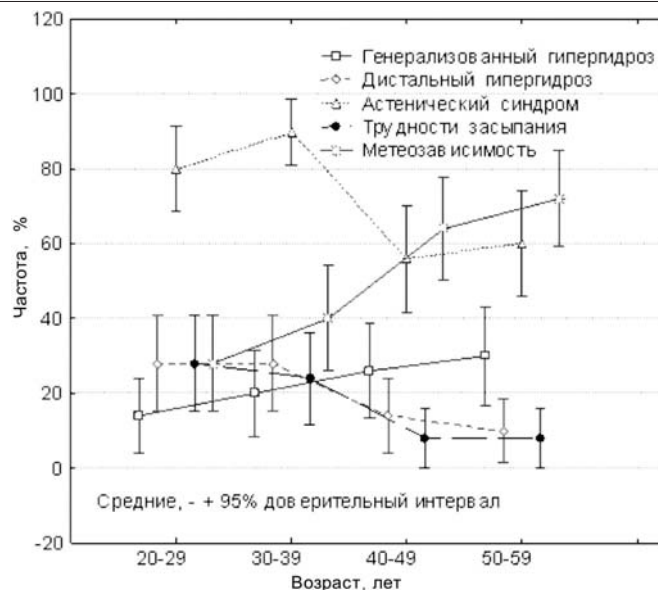


Рис. 1. Динамика вегетативной симптоматики в возрастных группах пациентов при ИАГ

б) дистальный гипергидроз и трудности засыпания;
в) девиация языка, вялые фотореакции, гипестезия по зонам Зельдера, полиневритический тип нарушений чувствительности и генерализованный гипергидроз.

Обсуждение и результаты

В изучаемой выборке 2 из 5 симптомов сосудистой вегетативной дисфункции — метеозависимость и генерализованный гипергидроз, связаны с возрастом положительными коэффициентами ковариации (строка 3 таблицы), т. е. с увеличением возраста их частота и место в клинической картине ИАГ увеличивается (рис. 1). Кроме того, наиболее высока связь именно этих симптомов с неврологической симптоматикой в целом (строка 12 таблицы). Оба указанных симптома сосудистой вегетативной дисфункции коррелируют с конкретной неврологической симптоматикой: девиацией языка

Таблица

Ковариация (ρ Спирмена) симптомов вегетативной дисфункции и данных неврологического обследования, связанных с возрастом при ИАГ

№	2	3	4	5	6	7	8	9
2	Симптомы	Возраст	Метеозависимость	Генерализованный гипергидроз	Дистальный гипергидроз	Трудности засыпания	Астенический синдром	Средняя столбцов: 4—8
3	Возраст	10	0,349**	0,145*	-0,190**	-0,226**	-0,232**	0,228 ^a
4	Симптомы орального автоматизма	0,285**	0,398**	0,533**	0,172*	0,12	0,308**	0,306
5	Адиадохокинез	0,236**	0,318**	0,479**	0,136	0,126	0,206**	0,253
6	Неустойчивость в усложненной позе Ромберга	0,215**	0,710**	0,520**	0,465**	0,397**	0,509**	0,52
7	Девиация языка	0,201**	0,465**	0,838**	0,469**	0,406**	0,318**	0,499
8	Полиневритический тип нарушений чувствительности	0,179*	0,392**	0,663**	0,408**	0,284**	0,272**	0,404
9	Гипестезия по зонам Зельдера	0,172*	0,273**	0,584**	0,498**	0,323**	0,194**	0,374
10	Появление патологических знаков	0,156*	0,340**	0,520**	0,302**	0,191**	0,235**	0,318
11	Вялые фотореакции	0,140*	0,433**	0,745**	0,612**	0,481**	0,293**	0,513
12	Средняя строк: 4—11	0,198	0,416	0,61	0,382 ^a	0,291 ^a	0,292 ^a	
Примечание. * — корреляция достоверна на уровне $p < 0,05$ (2-сторонняя); ** — корреляция достоверна на уровне $p < 0,01$ (2-сторонняя); ^a — абсолютная величина								

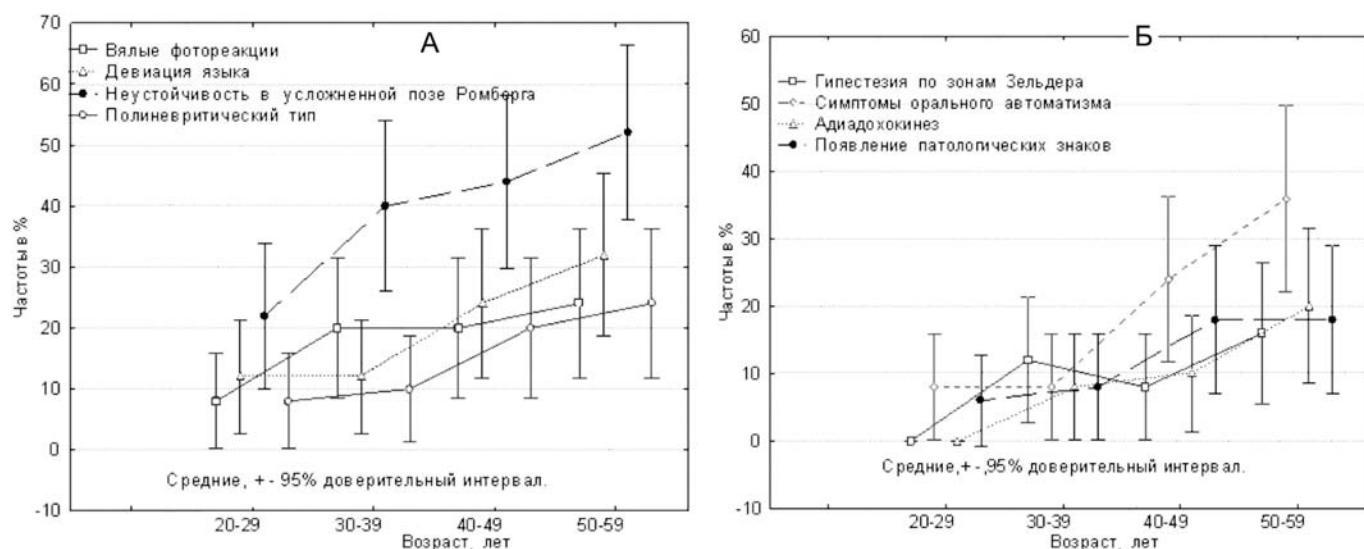


Рис. 2. Динамика неврологической симптоматики в возрастных группах пациентов при ИАГ

— проявлением бульбарных нарушений (строка 7 таблицы) и вялыми фотореакциями, в большей степени относящимися к нарушениям состояния стволовых структур мозга (строка 11 таблицы) [5, 9]. Далее, метеозависимость коррелирует с неустойчивостью в усложненной позе Ромберга, относящейся к вестибуломожечковым расстройствам [10, 23]. В отличие от этого, генерализованный гипергидроз третьим по величине коэффициентом ковариации связан с полиневритическим типом нарушений чувствительности (строка 8 столбца 5 таблицы), что в свою очередь скорее отражает нарушение состояния проводниковых структур, т.е. белого вещества мозга. Выявленные особенности взаимосвязи симптомов позволяют утверждать, что изменения церебраль-

ной гемодинамики при ИАГ могут сопровождаться преимущественным поражением отдельных структур мозга, в данном случае — стволовой и вестибуломожечковых зон кровоснабжения. С возрастом их выраженность в составе проявлений дисциркуляторной энцефалопатии увеличивается [3, 5, 6].

Другие 3 из 5 симптомов сосудистой вегетативной дисфункции: дистальный гипергидроз, трудности засыпания и астенический синдром достоверно связаны с возрастными отрицательными коэффициентами ковариации (строка 3 таблицы), т.е. с увеличением возраста их место в клинической картине ИАГ снижается (рис. 1). При этом дистальный гипергидроз больше относится к сегментарным нарушениям состояния ВНС; трудности засыпания

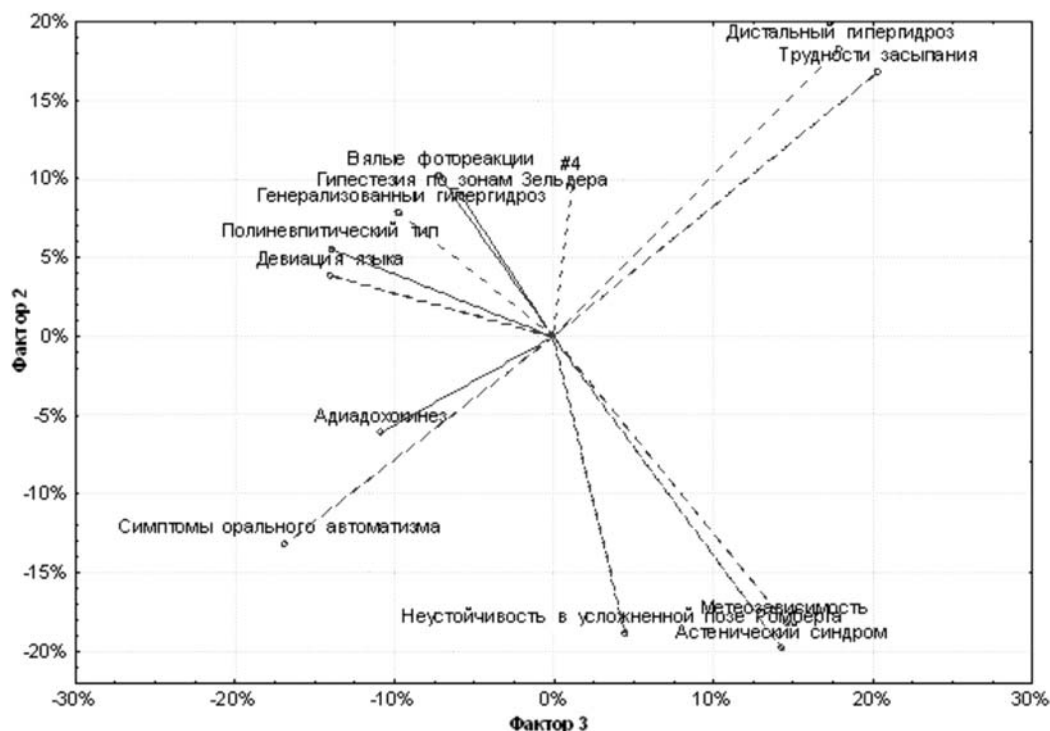


Рис. 3. Проекция вегетативных и неврологических симптомов на область факторов

— к астено-невротическим проявлениям сосудистой вегетативной дисфункции. Третий признак сосудистой вегетативной дисфункции этой группы симптомов — астенический синдром является, как известно, базовым неспецифическим признаком ИАГ. Его частота и актуальность в субъективной картине ИАГ снижается (рис. 1).

Вместе с тем, последние указанные 3 симптома сосудистой вегетативной дисфункции: дистальный гипергидроз, трудности засыпания и астенический синдром положительно коррелируют с неврологической симптоматикой, частота которой с возрастом увеличивается (рис. 2). Особенность динамики астенического синдрома состоит в его высокой взаимосвязи с неустойчивостью в усложненной позе Ромберга, девиацией языка и симптомами орального автоматизма (таблица), проявляющими яркий рост частоты с увеличением возраста (рис. 2). Снижение актуальности указанных трех симптомов в субъективной картине заболевания с возрастом, скорее отражает эмоциональную депривацию пациентов с ИАГ и относится к проявлениям гипотензионной дисциркуляторной энцефалопатии. Более того, указанная динамика может трактоваться как аспонтанность — проявление деменции, описанной и другими авторами, и подтвержденной патологоанатомическими материалами [5, 6, 7].

Выявляемая неврологическая симптоматика относится к органической патологии, а не к функциональным нарушениям нервной системы. Очаговая неврологическая симптоматика при ИАГ не может быть описана в контексте рафинированной топологической синдромологии, предложенной различными авторами [9], так как она является интермиттирующей, чаще выявляется в эпизодах декомпенсации АД. Неслучайно гипотензивные кризы с вегетативными пароксизмами с нистагмом и неустойчивостью в позе Ромберга становятся причиной госпитализации таких больных с подозрением на органическое поражение центральной нервной системы [10].

Ведущими неврологическими симптомами, сопряженными с нарушениями вегетативной регуляции у больных ИАГ являются: неустойчивость в усложненной позе Ромберга, девиация языка и вялость фотореакций (столбец 9 таблицы). При этом нарастание частоты очаговой неврологической симптоматики коррелирует с возрастом и тяжестью артериальной гипотензии. По указанным неврологическим нарушениям может быть определен локус повреждений, соотносимый чаще всего с зоной кровоснабжения задней мозговой артерии.

Однако высокий удельный вес в частоте очаговой неврологической симптоматики, вялости фотореакций и стабильно высоких коэффициентов сопряженности этих симптомов с симптомами сосудистой вегетативной дисфункции свидетельствуют о поражении стволовых структур мозга, в частности, вышних центров вегетативной нервной регуляции, находящихся в зоне смежного кровоснабжения основной и задней мозговой артерий. При этом имеют значение разобщение виллизиева круга за счет дефектов соединительных артерий, многообразие индивидуальной анатомической структуры мозговых артерий, выявляемое при МРТ и ангиографии [12, 23].

Важно, что симптомы поражения этой области выявляют повреждения лимбико-ретикулярного комплекса при ИАГ, порождающие угасание эмоциональной экстравертности, нарастание аспонтанности больных ИАГ [9]. Это объясняет известную и удивляющую многих исследователей особенность больных ИАГ — они мало беспокоят

окружающих, что создает картину мнимого благополучия [12]. Между тем оценка типичной клиники ИАГ по шкале Хачинского практически всегда превышает сумму баллов, равную 7, и дает основание диагностировать сосудистую деменцию, неуклонно развивающуюся у больных ИАГ.

Выводы

1. При ИАГ выявляется характерная динамика взаимосвязанных симптомов сосудистой вегетативной дисфункции и очаговой неврологической симптоматики. С возрастом нарастает несостоятельность надсегментарных, центральных звеньев вегетативной нервной системы.

2. При ИАГ по комплексу симптомов вегетативных и очаговых неврологических нарушений может быть определен локус повреждений, соотносимый с определенными зонами кровоснабжения мозга.

3. Больные ИАГ нуждаются в наблюдении врача — невролога в связи со специфическими нарушениями мозговых структур для проведения диагностики и лечения развивающейся дисциркуляторной энцефалопатии.

Список литературы

1. Вейн А.М. Состояние механизмов вегетативной регуляции при артериальной гипотонии // Журн. невропатол. и психиатр. — 1996. — №4. — С. 20 — 25
2. Гембицкий Е.В. Артериальная гипотензия // Клиническая медицина. — 1997. — №1. — С.56—60.
3. Глаузов А.Г. Гипотоническая энцефалопатия // Съезд невроп. и психиатр. Молдавии, тезисы. — Кишинев, 1981. — С. 38—40.
4. Игнашов А.М., Тюрина Т.В. Артериальная гипотония // Кардиология: Руководство для врачей / Под ред. акад. РАМН Р.Г. Оганова, проф. И.Г. Фоминой. — М.: Медицина, 2004. — С. 306—338.
5. Кадыков А.С., Кухтевич И.И., Шпрах В.В. Шахпаронова Н.В. Сосудистые заболевания нервной системы // В кн. "Нервные болезни" / Под ред. М.Н. Пузина. — М.: Медицина, 2002. — С. 133—142.
6. Ласков В.Б. Динамика клинико-неврологических характеристик при первичной артериальной гипотензии в возрастном аспекте / Под ред. В.Б. Ласкова, В.В. Плотникова, Ж.Ю. Чефрановой // Проблемы психиатрии, психосоматики, наркологии: материалы науч. конф. — Курск, 1998. — С. 184—188.
7. Мажукин В.И. Заболевания вегетативной нервной системы // В кн. "Нервные болезни" / Под ред. М.Н. Пузина. — М.: Медицина, 2002. — С. 460—478.
8. Ойфа А.И. К патологической анатомии гипотонической болезни с деменцией // Независимый психиатрический журнал. — С. 15—18.
9. Осетров Б.А. Дифференциальная диагностика поражений ствола головного мозга // Дифференциальная диагностика нервных болезней: Руководство для врачей / Под ред. Г.А. Акимова и М.М. Одинака. — Изд. 3-е, испр. и дополн. — СПб.: Гиппократ+, 2004. — С. 76—86.
10. Стыкан О.А., Котельников С.А., Коваленко А.П. Поражения вегетативных отделов нервной системы // Дифференциальная диагностика нервных болезней: Руководство для врачей / Под ред. Г.А. Акимова и М.М. Одинака — Изд. 3-е, испр. и дополн. — СПб.: Гиппократ+, 2004. — С. 129—151.
11. Трошин В.Д., Жулина Н.И. Сосудистые заболевания мозга и кардиальные дисфункции. — Иркутск, 1991. — 82 с.
12. Чефранова Ж.Ю. Идиопатическая артериальная гипотензия. Клиника. Диагностика. Лечение. — М.: Медицина. — 2005.
13. Atkins N., Mee F., O'Brien E. A customised international database system for storing and analyzing ambulatory blood pressure me-

asurements and related data (Abstract) / Atkins N., Mee F., O'Brien E. // J. Hypertens. — 1994. — №12. — P. 23.

14. Balatsauras D.G. et al. Otoacoustic emission in patients with hypotension // Laryngol. and Otol. — 2003. — Vol. 117, №4. — P. 205—209.

15. Guo Z. et al. Low blood pressure and incidence of dementia in a very old sample: dependent on initial cognition // J. Am. Geriatr. Soc. — 1999. — Vol. 47, №6. — P. 723—726.

16. Greenberg J.A. Removing confounders from the relationship between mortality risk and systolic blood pressure at low and moderately increased systolic blood pressure // J. Hypertens. — 2003. — Jan. — Vol. 21, №1. — P. 49—56.

17. Isa K. et al. A case of hemodynamic brain infarction with postprandial hypotension // Rinsho Shinkeigaku. — 2002. — Oct. — Vol. 42, №10. — P. 959—962.

18. Letonturier P. Lowered blood pressure, factor of fragility in the elderly // Press. Med. — 2003. — Aug 9. — Vol. 32, №26 — p. 1225.

19. Ohkubo T., Imai Y., Tsuji I. et al. Prediction of mortality by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure

measurements: a pilot study in Ohasama // J. Hypertens. — 1997. — Vol. 15, №4. — P. 357—364.

20. O'Brien E., Mee F., Atkins N., O'Malley K. Accuracy of the Space Labs 90267 determined by the British Hypertension Society Protocol / O'Brien E. et al. // J. Hypertens. — 1999. — Vol. 9. — P. 573—574.

21. Owens P. et al. Hypotension in patients with coronary disease: can profound hypotensive cause myocardial ischemic events // Heart. — 1999. — Oct. — Vol. 82, №4. — P. 477—481.

22. Owens P. et al. Arterial hypotension: prevalence of low blood pressure in the general population using ambulatory blood pressure monitoring // J. Hum. Hypertens. — 2000. — Apr. — Vol. 14, №4. — P. 243—247.

23. Rose G. The VHP ultrasound protocol: a novel ultrasound approach to the empiric evaluation of undifferentiated hypotensive patients // Am. J. Emerg. Med. 2001. Jul. — Vol. 19, №4. — P. 299—302.

24. Rosengren A. et al. Low blood pressure and self-perceived well-being in middle aged men // BMJ. — 1993. — Vol. 306. — P. 243—246.

25. Vio L.C. et al. Is Orthostatic hypotension a consistent finding in the acute geriatric ward? // Arch. Intern. Med. 2003 May 26. — Vol. 163, №10. — P. 1239—1241.

The neurological status of the idiopathic arterial hypotension

GIZATULINA L.A., PUZIN M.N., KROUGOVIKH N.F.

Institute of Advanced Studies, Federal Medico-Biological Agency, Moscow, Russia

This work includes results of computer analysis of general clinical complaints and results of standart neurological examination of patients with idiopathic arterial hypotension (IAH ICD code I 95.0) divided into 4 age groups: 20—29, 30—39, 40—49, 50—59, and control groups of practically healthy women of identical age. Conditional ratings of symptoms in IAH diagnostics are defined according to criteria of credibility, discriminant and regressional data analysis are conducted. Their different place is indicated in defining diagnosis, analysis of dynamics and severity of disease.

Key words: neurological symptoms, idiopathic arterial hypotension

*BDNF и серотониновый транспортер в патогенезе депрессии (комментарий к статье Kaufman et al., 2006)**

КАЛУЕВ А.В.

Национальный Институт психического здоровья, Бетесда, США

В дискуссионной статье рассмотрена роль взаимодействия генов серотонинового транспортера и мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в патогенезе депрессии, и проанализирована недавняя работа Kaufman et al. (2006) о депрессии у детей и ее связи с полиморфизмом данных генов и стрессом.

Ключевые слова: депрессия, серотониновый транспортер, мозговой нейротрофический фактор (BDNF), полиморфизм, стресс, факторы среды

Мозговой нейротрофический фактор (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) является важным эндогенным белком с множеством функций в ЦНС (см. детали в [1, 5, 9, 13, 22, 38, 39, 46, 50]). Высокоафинный серотониновый транспортер (СТ) является основным регулятором серотонинергического тонуса мозга [4, 8, 28]. Считается, что BDNF и серотонинергическая система взаимодействуют друг с другом в ЦНС, совместно модулируя мозговые процессы [31, 48] (рисунок). BDNF и СТ традиционно связываются с патогенезом тревоги и депрессии у человека, а также в экспериментальных моделях на животных [6, 7, 11, 12, 18, 19, 24, 26, 28, 30, 36]. Некоторые аспекты патогенеза были рассмотрены в ряде статей, опубликованных в журнале "Нейронауки" [1, 3]. Интересно, что хотя роль генов *BDNF* и *СТ* в патогенезе тревоги достаточно хорошо изучена (таблица, [26, 36]), существуют противоречивые данные о роли данных генов в патогенезе депрессии [7, 19, 24, 28]. Данная тема вызывает большой интерес, и заслуживает подробного рассмотрения.

В недавней интересной работе Kaufman с соавт. [24] анализируется взаимодействие генов *BDNF* и *СТ* у депрессивных детей, а также исследуется возможная роль средовых факторов во взаимодействии "ген—ген" и "ген—среда". Было показано, что комбинация *met*-аллели гена *BDNF* с двумя короткими аллелями гена *СТ* (*ss*) приводит к повышению риска депрессии у детей, но только у тех из них, кто ранее подвергся психологическому стрессу (вызванному плохими условиями воспитания со стороны родителей) [24] (см. также интересные данные в [23]). Социально-ориентированная терапия, напротив, снижала риск возникновения депрессии у таких детей (там же). Таким образом, был сделан вывод о том, что гены *BDNF* и *СТ* взаимодействуют при патогенезе депрессии, однако результат их взаимодействия зависит от факторов среды (в данном случае — условий жизни детей и применения социально-ориентированной психотерапии). Данное исследование, безусловно, подчеркивает интерес к роли BDNF и СТ в патогенезе депрессии, а также к более общей проблеме взаимодействия между генами ЦНС и средой [21, 44, 45]. Тем не ме-

нее, существует ряд методических и теоретических соображений, которые могут позволить более детально рассмотреть данный вопрос.

В клинической и экспериментальной литературе существуют, как отмечалось ранее [1, 7], противоречивые данные о роли BDNF как возможного анти- или про-депрессантного эндогенного фактора. В то же время, большое количество данных однозначно указывает на роль BDNF в тревоге (таблица). Хотя гомозиготные мыши, нокаутные по гену *BDNF*, нежизнеспособны, нейрогенетические данные на гетерозиготных мышах-нокаутах указывают на то, что снижение экспрессии *BDNF* (за счет потери одной аллели гена) приводит у них к тревоге [42, 43], однако не вызывает продепрессивных изменений поведения. В то же время, созданная в нашей лаборатории линия мышей, нокаутных по гену *СТ*, характеризуется повышенной тревогой [36] на фоне отсутствия выраженного депрессивного фенотипа (Калуев и соавт., 2006**). Недавние работы с использованием двойного генетического нокаута (*BDNF*+/- *СТ*-/-) [40, 41] показали, что потеря одного аллеля гена *BDNF* приводит к усилению тревожного фенотипа мышей-нокаутов по гену *СТ*. Таким образом, экспериментальные данные указывают на взаимодействие генов *BDNF* и *СТ* в патогенезе тревоги. Данная генетическая модель удивительным образом напоминает ситуацию, исследованную в работе Kalufman et al. [24], где в качестве эквивалента генетического нокаута СТ (-/-) выступают "короткие" гипофункциональные аллели *ss* гена *СТ*, а *met*-аллель *BDNF* эквивалентна гетерозиготному состоянию гена *BDNF*. Данные обстоятельства указывают на то, что тревога как патогенетический домен может быть вовлечена во взаимодействие генов *BDNF* и *СТ* между собой и со средой в работе Kaufman et al. [24]. Поскольку как депрессивные, так и недепрессивные дети с историей семейного насилия и стресса в данном исследовании могут иметь признаки посттравматического стрессорного расстройства (ПТСР), относящегося к разновидности тревожности, роль тревожности в данном исследовании необходимо было учитывать вместе с оценкой депрессивности. Кро-

* Автор благодарит коллег из NIH — Д. Мерфи, М. Уитона и Р. Рен-Паттерсен — за полезные дискуссии по данной теме.

** См. детали в Kalueff A.V., Gallagher P., Murphy D.L. Are serotonin transporter mice "depressed"? hypoactivity but no anhedonia // *Neuroreport*. — 2006. — in press.

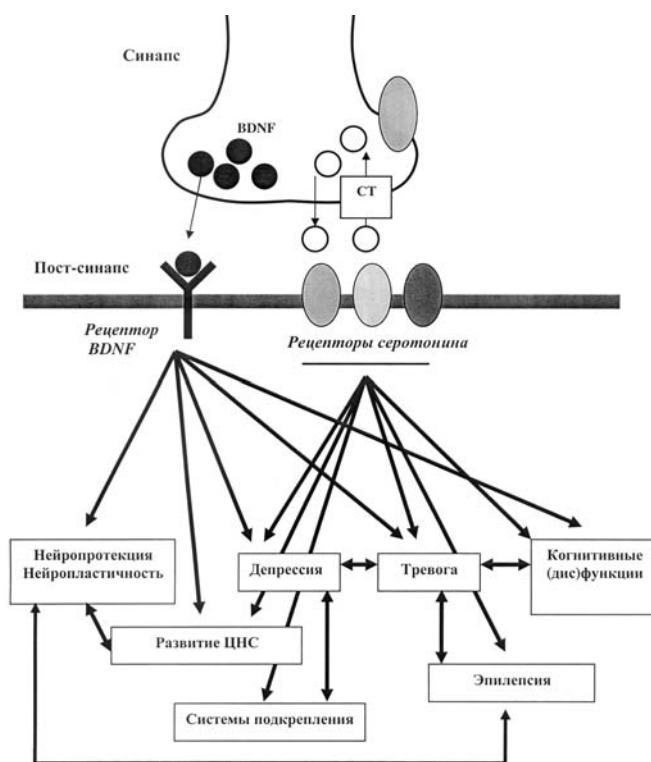
Роль BDNF в механизмах тревоги, памяти и обучения

Модель	Эффекты в отношении:		Ссылки
	тревоги	памяти, обучения	
<i>BDNF</i> +/- мыши (нокаут)	0	обучение	[27] (но см. [29, 34])
Увеличение уровня экспрессии <i>BDNF</i> при хронической агрессии у мышей	*	долговременная социальная аверсия	[7]
Генетический нокадаун <i>BDNF</i> в мезолимбических структурах мозга мышей	*	долговременная социальная аверсия	[7]
Инъекция <i>BDNF</i> в гиппокамп крыс		кратковременная пространственная память	[14]
Инъекция <i>BDNF</i> в кору крыс		долговременная память	[5]
Повышение экспрессии рецептора <i>BDNF</i> у трансгенных мышей		пространственная память и обучение	[25]
Тканеспецифический нокаут по гену <i>BDNF</i> у мышей (передний мозг)	0 ?	пространственное и непространственное дискриминирование, нет эффектов на контекстуальный страх	[20]
Кондиционированный нокаут по гену <i>BDNF</i>			[43]
Примечания. ? - неясные эффекты; * см. комментарий в [1]			

ме того, другие подтипы тревожности могли быть задействованы в данном исследовании. Например, социальная фобия (тревога) у детей — как самостоятельный домен, не связанный с депрессией, — может привести к тому, что эффективность социальной психотерапии будет различной среди детей. Таким образом, снижение риска возникновения депрессии при психотерапии может зависеть от уровня социальной тревоги (на которую могут оказать модулирующее влияние гены *BDNF* и *CT* без влияния на депрессию). С этой точки зрения, контроль за уровнем тревоги у детей необходим в данном исследовании.

Другим самостоятельным фактором, могущим оказать существенное влияние на результаты исследований [24], является степень социабельности исследуемых детей. От уровня интравертности-экстравертности зависит эффективность психотерапии и способность детей называть большее или меньшее число "социальных контактов" (лиц, с которыми дети делились своими проблемами). Поскольку тревожность и аутичность связаны с полиморфизмом генов *BDNF* и *CT* [32, 47, 49], параллельная оценка данных факторов (не проводимая Kaufman с соавт. [24]), является важным и необходимым условием для корректной интерпретации полученных данных.

Кроме того, следует отметить, что как BDNF и его рецепторы (таблица) [16, 20, 27, 33], так и СТ [37] традиционно вовлечены в регуляцию когнитивных процессов ЦНС***. Бесспорно, когнитивный фактор (как самостоятельный независимый домен) может присутствовать при взаимодействии генов BDNF и СТ между собой и со средой в работе Kaufman et al. [24]. По мнению многих авторов, когнитивные процессы играют ведущую роль в патогенезе депрессии (см. детали в [2]). Это обстоятельство еще более подчеркивается важной ролью BDNF и СТ в гиппокампе — основной мозговой структуре памяти [10, 14, 17, 35] (см. также данные [18] о связи СТ с гиппокампом при депрессии). Вышеизложенное указывает на возможность того, что оба гена (независимы или во взаимодействии друг с другом и со средовыми факторами) моду-



Роль мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и серотонинового транспортера (СТ) в патогенезе ЦНС

лируют когнитивные процессы при патогенезе депрессии у детей в работе Kaufman et al. [24]. К сожалению, оценка когнитивных функций у детей не была проведена в обсуждаемом исследовании, и данный важный аспект патогенеза остался неизученным.

Наконец, следует указать, что в работе Kaufman et al. [24] исследуется депрессия у детей, патогенетическая

*** См. детали в Kalueff A.V., Avgustinovich D.F., Kudryavtseva N.N., Murphy D.L. BDNF in anxiety and depression // Science. — 2006. — in press.

структура и факторы риска которой могут отличаться от "взрослой" депрессии. С этой точки зрения, необходимы работы по изучению как детской, так и взрослой депрессии в клинике, а также использование соответствующих экспериментальных животных моделей. Например, повышенная депрессивность и снижение уровня BDNF в гиппокампе описаны у грызунов в модели ранней материнской депривации [30] (которая может рассматриваться как аналог стресса у детей в работе [24]). Таким образом, использование более детальных клинических и экспериментальных данных может позволить прояснить роль генов *BDNF* и *CT* в патогенезе стресса, в том числе депрессии.

Список литературы

1. Емельяненко К.О. Роль мозгового фактора роста нервов в патогенезе тревоги и депрессии // *Нейронауки*. — 2006. — №4, в печати.
2. Калугев А.В., Натт Д. О роли ГАМК в тревоге и депрессии // *Эксп. клин. фармакол.* — 2005. — Т. 67, №4. — С. 71—76.
3. Кудрявцева Н.Н., Августинювич Д.Ф. Молекулярные механизмы социального поведения: комментарии к статье Berton et al., 2006 // *Нейронауки*. — 2006. — №4. — в печати.
4. Adamec R., Burton P., Blundell J. et al. Vulnerability to mild predator stress in serotonin transporter knockout mice // *Behav. Brain Res.* — 2006. — in press.
5. Alonso M., Bekinschtein P., Cammarota M. et al. Endogenous BDNF is required for long-term memory formation in the rat parietal cortex // *Learn. Mem.* — 2005. — Vol. 12. — P. 504—510.
6. Ansoorge M.S., Zhou M., Lira A., Hen R., Gingrich J.A. Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice // *Science*. — 2004. — Vol. 306. — P. 879—881.
7. Berton O., McClung C.A., Dileone R.J. et al. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress // *Science*. — 2006. — Vol. 311. — P. 864—868.
8. Bennett A.J., Lesch K.P., Heils A. et al. Early experience and serotonin transporter gene variation interact to influence primate CNS function // *Mol. Psychiatry* — 2002. — Vol. 7. — P. 118—122.
9. Binder D.K., Scharfman H.E. Brain-derived neurotrophic factor // *Growth Factors*. — 2004. — Vol. 22. — P. 123—131.
10. Bueller J.A., Aftab M., Sen S. et al. BDNF Val(66)/Met allele is associated with reduced hippocampal volume in healthy subjects // *Biol. Psychiatry*. — 2006. — in press.
11. Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E. et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene // *Science*. — 2003. — Vol. 301. — P. 386—389.
12. Chou-Green J.M., Holscher T.D., Dallman M.F., Akana S.F. Repeated stress in young and old 5-HT(2C) receptor knockout mice // *Physiol. Behav.* — 2003. — Vol. 79. — P. 217—226.
13. Chourbaji S., Hellweg R., Brandis D. et al. Mice with reduced brain-derived neurotrophic factor expression show decreased choline acetyltransferase activity, but regular brain monoamine levels and unaltered emotional behavior // *Mol. Brain Res.* — 2004. — Vol. 121. — P. 28—36.
14. Cirulli F., Berry A., Chiarotti F., Alleva E. Intrahippocampal administration of BDNF in adult rats affects short-term behavioral plasticity in the Morris water maze and performance in the elevated plus-maze // *Hippocampus*. — 2004. — Vol. 14. — P. 802—807.
15. Colvis C.M., Pollock J.D., Goodman R.H. et al. Epigenetic mechanisms and gene networks in the nervous system // *J. Neurosci.* — 2005. — Vol. 25. — P. 10379—10389.
16. Dempster E., Touloupoulou T., McDonald C. et al. Association between BDNF val66 met genotype and episodic memory // *Am. J. Med. Genet.* — 2005. — Vol. 134. — P. 73—75.
17. Francia N., Cirulli F., Chiarotti F. et al. Spatial memory deficits in middle-aged mice correlate with lower exploratory activity and a subordinate status: role of hippocampal neurotrophins // *Eur. J. Neurosci.* — 2006. — Vol. 23. — P. 711—728.
18. Frodl T., Meisenzahl E.M., Zill P. et al. Reduced hippocampal volumes associated with the long variant of the serotonin transporter polymorphism in major depression // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 2004. — Vol. 61. — P. 177—183.
19. Gillespie N.A., Whitfield J.B., Williams B. et al. The relationship between stressful life events, the serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and major depression // *Psychol. Med.* — 2005. — Vol. 35. — P. 101—111.
20. Gorski J.A., Balogh S.A., Wehner J.M., Jones K.R. Learning deficits in forebrain-restricted brain-derived neurotrophic factor mutant mice // *Neuroscience*. — 2003. — Vol. 121. — P. 341—354.
21. Hamer D. Rethinking behavior genetics // *Science*. — 2002. — Vol. 298. — P. 71—72.
22. Hall F.S., Drgonova J., Goeb M., Uhl G.R. Reduced behavioral effects of cocaine in heterozygous brain-derived neurotrophic factor (BDNF) knockout mice // *Neuropsychopharmacology*. — 2003. — Vol. 28. — P. 1485—1490.
23. Kaufman J., Yang B.Z., Douglas-Palumberi H. et al. Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2004. — P. 101. — P. 17316—17321.
24. Kaufman J., Yang B.Z., Douglas-Palumberi H. et al. Brain-derived neurotrophic factor-5-HTTLPR gene interactions and environmental modifiers of depression in children // *Biol. Psychiatry*. — 2006. — Vol. 59. — P. 673—680.
25. Koponen E., Voikar V., Riekkari R. et al. Transgenic mice overexpressing the full-length neurotrophin receptor trkB exhibit increased activation of the trkB-PLCgamma pathway, reduced anxiety, and facilitated learning // *Mol. Cell Neurosci.* — 2004. — Vol. 26. — P. 166—181.
26. Lang U.E., Hellweg R., Kalus P. et al. Association of a functional BDNF polymorphism and anxiety-related personality traits // *Psychopharmacology*. — 2005. — Vol. 180. — P. 95—99.
27. Linnarsson S., Bjorklund A., Ernfors P. Learning deficits in BDNF mutant mice // *Eur. J. Neurosci.* — 1997. — Vol. 9. — P. 2581—2587.
28. Lira A., Zhou M., Castanon N. et al. Altered depression-related behaviors and functional changes in the dorsal raphe nucleus of serotonin transporter-deficient mice // *Biol. Psychiatry*. — 2003. — Vol. 54. — P. 960—971.
29. MacQueen G.M., Ramakrishnan K., Croll S.D. et al. Performance of heterozygous brain-derived neurotrophic factor knockout mice on behavioral analogues of anxiety, nociception, and depression // *Behav. Neurosci.* — 2001. — Vol. 115. — P. 1145—1153.
30. MacQueen G.M., Ramakrishnan K., Ratnasigan R. et al. Desipramine treatment reduces the long-term behavioural and neurochemical sequelae of early-life maternal separation // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2003. — Vol. 6. — P. 391—396.
31. Mattson M.P., Maudsley S., Martin B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders // *Trends Neurosci.* — 2004. — Vol. 27. — P. 589—594.
32. Miyazaki K., Narita N., Sakuta R. et al. Serum neurotrophin concentrations in autism and mental retardation: a pilot study // *Brain Dev.* — 2004. — Vol. 26. — P. 292—295.
33. Monteggia L.M., Barrot M., Powell C.M. et al. Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal function // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2004. — Vol. 101. — P. 10827—10832.
34. Montkowski A., Holsboer F. Intact spatial learning and memory in transgenic mice with reduced BDNF // *Neuroreport*. — 1997. — Vol. 8. — P. 779—782.

35. Mossner R., Dringen R., Persico A.M. et al. Increased hippocampal DNA oxidation in serotonin transporter deficient mice // *J. Neural Transm.* — 2002. — Vol. 109. — P. 557–565.
36. Murphy D.L., Uhl G.R., Holmes A. et al. Experimental gene interaction studies with SERT mutant mice as models for human polygenic and epistatic traits and disorders // *Genes Brain Behav.* — 2003. — Vol. 2. — P. 350–364.
37. Payton A., Gibbons L., Davidson Y. et al. Influence of serotonin transporter gene polymorphisms on cognitive decline and cognitive abilities in a nondemented elderly population // *Mol. Psychiatry.* — 2005. — Vol. 10. — P. 1133–1139.
38. Rattiner L.M., Davis M., Ressler K.J. Differential regulation of brain-derived neurotrophic factor transcripts during the consolidation of fear learning // *Learn. Mem.* — 2004. — Vol. 11. — P. 727–731.
39. Rattiner L.M., Davis M., Ressler K.J. Brain-derived neurotrophic factor in amygdala-dependent learning // *Neuroscientist.* — 2005. — Vol. 11. — P. 323–333.
40. Ren-Patterson R.F., Cochran L.W., Holmes A. et al. Loss of brain-derived neurotrophic factor gene allele exacerbates brain monoamine deficiencies and increases stress abnormalities of serotonin transporter knockout mice // *J. Neurosci. Res.* — 2005. — Vol. 79. — P. 756–771.
41. Ren-Patterson R.F., Cochran L.W., Holmes A. et al. Gender-dependent modulation of brain monoamines and anxiety-like behaviors in mice with genetic serotonin transporter and BDNF deficiencies // *Cell. Mol. Neurobiol.* — 2006. — in press.
42. Rios M., Fan G., Fekete C. et al. Conditional deletion of brain-derived neurotrophic factor in the postnatal brain leads to obesity and hyperactivity // *Mol. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 15. — P. 1748–1757.
43. Rios M., Lambe E.K., Liu R. et al. Severe deficits in 5-HT_{2A}-mediated neurotransmission in BDNF conditional mutant mice // *J. Neurobiol.* — 2006. — Vol. 66. — P. 408–420.
44. Rutter M., Moffitt T.E., Caspi A. Gene-environment interplay and psychopathology: multiple varieties but real effects // *J. Child. Psychol. Psychiatry.* — 2006. — Vol. 47. — P. 226–261.
45. Shanahan M.J., Hofer S.M. Social context in gene-environment interactions: retrospect and prospect // *J. Gerontol.* — 2005. — Vol. 60, Spec. №1. — P. 65–76.
46. Siuciak J.A., Boylan C., Fritsche M. et al. BDNF increases monoaminergic activity in rat brain following intracerebroventricular or intraparenchymal administration // *Brain Res.* — 1996. — Vol. 710. — P. 11–20.
47. Sutcliffe J.S., Delahanty R.J., Prasad H.C. et al. Allelic heterogeneity at the serotonin transporter locus (SLC6A4) confers susceptibility to autism and rigid-compulsive behaviors // *Am. J. Hum. Genet.* — 2005. — Vol. 77. — P. 265–279.
48. Szapacs M.E., Mathews T.A., Tessarollo L. et al. Exploring the relationship between serotonin and brain-derived neurotrophic factor: analysis of BDNF protein and extraneuronal 5-HT in mice with reduced serotonin transporter or BDNF expression // *J. Neurosci. Methods* — 2004. — Vol. 140. — P. 81–92.
49. Tordjman S., Gutknecht L., Carlier M. et al. Role of the serotonin transporter gene in the behavioral expression of autism // *Mol. Psychiatry.* — 2001. — Vol. 6. — P. 434–439.
50. Woo N.H., Lu B. Regulation of cortical interneurons by neurotrophins: from development to cognitive disorders // *Neuroscientist.* — 2006. — Vol. 12. — P. 43–56.

BDNF and serotonin transporter in depression pathogenesis (commentary on Kaufman et al., 2006)

KALUEFF A.V.

National Institute of Mental Health, Bethesda, USA

The paper examines the role of serotonin transporter and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene-gene interactions in pathogenesis of depression, and comments on a recent study by Kaufman et al. (2006) on depression in children, assessing such interactions and the role of environmental stressogenic factors.

Key words: *serotonin transporter, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), gene-gene interactions, pathogenesis of depression, stress, environmental factors*

К вопросу о способности крыс к рассудочной деятельности

ЛЕОНТЬЕВ В.О.

ЦИТ, Одесса, Украина

В дискуссионной статье рассмотрена проблема существования рассудочной деятельности у крыс, проанализированы экспериментальные работы ряда зарубежных авторов по данной теме, и предложена возможная альтернативная интерпретация полученных в них данных.

Ключевые слова: крысы, рассудочная деятельность, условные рефлексы

Способность к рассудочной деятельности (reasoning) у крыс исследовались еще в первой половине прошлого века Майером (цит. по [2]). Используемая в этих опытах установка состояла из трех дорожек около 2,5 м каждая), расходящихся из одной центральной точки. Каждая дорожка заканчивалась столиком, отличающимся от остальных по размеру, форме и типу. На столиках были установлены деревянные экраны таким образом, чтобы с одного столика нельзя было видеть, что делается на остальных. После того, как крыса обследовала все столики и дорожки, ей давали пищу на столике А. Затем крысу помещали на один из двух других столиков (например, В) и отпускали. Достигнув центра установки, крыса могла выбрать один из двух путей — на столик А (где ее раньше кормили) или на столик Б. Перед каждым тестом животному давали возможность осмотреть установку. Всякий раз крысу кормили на другом столике. При случайном выборе доля правильных решений равна 50%, однако у некоторых крыс она была гораздо выше. Это позволило автору сделать вывод о том, что крысы способны в каждом новом предъявлении комбинировать имеющуюся у них информацию и делать правильный выбор.

На наш взгляд, поведение крыс в этом эксперименте можно интерпретировать другим образом. Если бы подобный тест проходил человек, то можно было бы сказать, что он угадывает некоторую искусственную закономерность, не используя при этом рассудочной деятельности. Более того, в этом эксперименте можно усмотреть сходство с методом последовательных переделок условного рефлекса (УР) [5]. При последовательной переделке сначала подкрепляют условный стимул (УС) А, и не подкрепляют стимул Б. Когда вырабатывается УР на стимул А, начинают подкреплять Б, и не подкреплять А. Когда вырабатывается УР на Б, возвращаются к первому варианту и начинают подкреплять А, и так много раз. В итоге, животное сокращает время обучения при каждой перемене подкрепления до минимума, и после первого же изменения подкрепляемого стимула начинает его выбирать.

В эксперименте Майера на "рассуждение" не проводится предварительных обучающих серий сначала на одну дорожку, потом на другую и т.д. Можно сказать, что длина обучающих серий равна единице, потому подкрепляемая дорожка каждый раз меняется. Другими словами, у крыс вырабатывается УР на УС "не та дорожка, на кото-

рой только что кормили". Рассмотрим еще две современные работы на тему "рассуждения" у крыс.

В работе [4] у крыс вырабатывали УР в трех обучающих сериях. В первой серии вспышка света (L) предшествовала звуку (Т), во второй вспышка L предшествовала подаче пищи F, в третьей — шум N подавался одновременно с F. Эти связи вырабатывались по-отдельности таким образом, чтобы не возникла связь между Т и F. Авторы [4] интерпретируют такую схему эксперимента так, что L является общей причиной Т и F, а N является непосредственной причиной F. Об интенсивности возникших у крыс связей между стимулами судят по среднему количеству тыканий крыс носом в кормушку, в которую подавалась F. После выработки описанных связей в клетку помещают рычаг, нажатие на который вызывает в одной серии эксперимента Т, в другой серии — N.

Оказывается, что если нажатие на рычаг вызывает Т, то среднее количество тыканий носом в кормушку резко сокращается (в полтора раза). Авторы интерпретируют этот факт как понимание крысами отсутствия причинно-следственной связи между Т и F. Во второй серии эксперимента нажатие на рычаг вызывает N, но это практически не изменяет среднего количества тыканий носом в кормушку. Авторы интерпретируют этот факт как понимание крысами того, что N является причиной F.

Нужно заметить, что первая часть этого эксперимента (без нажатия на рычаг) не отличается от выработки обычного УР на N, и выработки УР второго порядка на Т через рефлекс на L. В таком случае, о причинно-следственных связях между L, Т и F говорить нельзя. Теоретически даже самый высоко интеллектуальный человек не может сделать вывод о наличии или отсутствии причинно-следственных связей между L, Т и F, если он будет наблюдать лишь то, что наблюдают крысы в условиях эксперимента. Для того чтобы судить о наличии причинно-следственных связей, нужно иметь возможность наблюдать механизм взаимодействия. Например, если бы крыса имела возможность видеть, как от рычага, на который она нажимает, тянется нить к кормушке, как эта нить натягивается и открывает заслонку, пропускающую корм в кормушку, то она могла бы сформировать модель ситуации, и в этой модели нажатие на рычаг было бы причиной появления корма. Если же крыса имеет возможность наблюдать лишь то, что после нажатия на рычаг появляется корм, то у нее может лишь возникнуть ассоциация между этими событиями. Традиционно простое совпадение событий

рассматривается как основа ассоциативного обучения, т.е. как основа для возникновения УР.

В условиях эксперимента не было бы ничего отличающего его от обычного эксперимента по выработке УР первого и второго порядка, если бы не снижение количества тыканий носом после нажатия на рычаг, вызывающее Т. Но авторы [15] сами указывают еще одну возможную причину этого снижения. Дело в том, что они не доводят испытания до возникновения УР второго порядка на Т, после возникновения УР на L. Возможно, именно поэтому снижается реакция на Т.

Чем бы ни объяснялось снижение активности поиска пищи, сама постановка эксперимента не позволяет судить о способности крыс устанавливать причинно-следственные связи между реальными явлениями с помощью рассудочной деятельности. Рассуждением было бы естественно называть простейшие логические операции. Например, если известно, что из А следует В, а из В следует С, то с помощью рассуждения можно сделать вывод, что из А следует С. Но если А и В — это УС, С — безусловный, и если А подавать одновременно или чуть раньше В, то это не означает, что из А следует В. Для того, чтобы можно было сказать, что из А следует В, нужно, чтобы между ними была реальная физическая причинно-следственная связь (вроде натягивающейся нити или т.п.). Если стимулы даже многократно совпадают по времени или предшествуют друг другу, то можно говорить лишь об ассоциации между ними.

Эксперименты из другой статьи [3] основаны на эффекте переднего блокирования (forward blocking). Эффект переднего блокирования состоит в том, что если животное обучить УР на УС А, а затем обучить УР на сочетании двух УС — А и Х, то реакция на стимул Х будет намного слабее, чем если бы не было предварительной выработки рефлекса на УС А. Эффект переднего блокирования наблюдается не только у животных, но и у людей [6]. Например, если люди сначала узнают, что пища вида А вызывает аллергическую реакцию, а потом узнают, что комбинация А с другим видом пищи Х также вызывает аллергическую реакцию, то люди выносят суждение, что Х играет меньшую роль, чем если бы у них не было информации о А. Но у людей этот эффект не так устойчив, и выражен слабее, чем у животных. Люди в большей степени признают Х причиной, чем животные [5, 7, 8]. Принято считать, что на условно-рефлекторные ассоциативные связи у людей накладываются когнитивные рассуждения, что может ослаблять эффект переднего блокирования. Это явление связывают с аддитивностью действия стимулов А и Х. Переднее блокирование связывают с отсутствием аддитивности действия А и Х.

Авторы обнаружили подобное ослабление переднего блокирования у крыс, что они объясняют наличием когнитивных возможностей и способности к рассудочной деятельности [3]. У первой группы крыс вырабатывали УР на низкий звук, после которого следовал удар током. Потом низкий звук подавали одновременно с высоким звуком. Позже животные демонстрировали страх к низкому звуку, но не к высокому. Это — хорошо известный эффект переднего блокирования.

У второй группы крыс сначала вырабатывали УР на вспышку света и на звонок — оба предшествовали удару током. Затем повторяли ту же процедуру, что и с первой

группой. Но теперь во второй группе переднее блокирование не возникало, и крысы реагировали страхом и на низкий, и на высокий звук. Авторы утверждают, что животные второй группы в первой части эксперимента узнают, что УС не имеют аддитивной силы, т.е. что два различных УС не увеличивают силы удара током, поэтому во второй части эксперимента второй стимул не блокируется [14].

Как и в предыдущих экспериментах крысы, в принципе, не могут знать истинных взаимосвязей между событиями. В социальной психологии подобное явление вынесения суждений о явлениях, истинные причины которых людям не известны, называется каузальной атрибуцией. На наш взгляд, даже если ослабление переднего блокирования у крыс аналогично ослаблению у людей и объясняется когнитивными процессами, то эти процессы относятся не пониманию реальных причинно-следственных связей, а к процессам приписывания причин, аналогичным процессам каузальной атрибуции у людей. Каузальная атрибуция у людей, в свою очередь имеет не только когнитивную, но и ассоциативную компоненту. Эта компонента (возможно, не единственная) описывается как "легкость построения ложных корреляций" [1, стр. 85]. Очевидно, что возникновение УР тоже можно интерпретировать как корреляцию между УС и безусловным стимулом.

Описанный эксперимент можно интерпретировать как возникновение УР на такой УС как "наличие аддитивности" в действии двух УС. Другими словами, при выработке УР на первые два стимула по отдельности, одновременно с этим возникает УР на то, что "оба стимула эффективны" и при дальнейшей попытке обнаружить переднее блокирование оно не проявляется именно из-за этого "побочного" УР.

Все три описанных эксперимента, традиционно интерпретируемых как доказательство наличия способности к рассудочной деятельности у крыс, можно объяснить и с помощью УР. Правда, при этом приходится использовать для описания УС довольно сложные конструкции. В опытах Майера это — "не та дорожка, на которой только что кормили", в последнем случае это "оба стимула эффективны". Нужно заметить, что известное явление формирования установки на обучение [2] аналогичным образом описывается как способность "выбирать тот же предмет, что и в первой пробе, если его выбор сопровождался подкреплением, или другой, если подкрепление получено не было (win-stay, lose-shift)". Таким образом, предлагаемое альтернативное объяснение способности к рассудочной деятельности у крыс с помощью "сложного" УР, в принципе, является вполне допустимым.

Список литературы

1. Андреева Г.М. Психология социального познания. — М.: Аспект Пресс, 2000 — 364 с.
2. Зорина З.А., Полетаева И.И. Элементарное мышление животных. — М.: Аспект Пресс, 2002. — 320 с.
3. Beckers T., Miller R.R., De Houwer J., Urushihara K. Reasoning rats: Forward blocking in Pavlovian animal conditioning is sensitive to constraints of causal inference // J. Exper. Psychol. — 2006. — Vol. 135. — P. 92–102.
4. Blaisdell A.P., Sawa K., Leising K.J., Waldmann M.R. Causal reasoning in rats // Science — 2006. — Vol. 311. — P. 1020–1022.

5. De Houwer J., Beckers T., Vandorpe S. Evidence for the role of higher-order reasoning processes in cue competition and other learning phenomena // *Learn. Behav.* — 2005. — Vol. 33 — P. 239–249.

6. Dickinson A., Shanks D.R., Evenden J. Judgement of act-outcome contingency: The role of selective attribution // *Quart. J. Exper. Psychol. Hum. Exper. Psychol.* — 1984. — Vol. 36A. — P. 29–50.

7. Lovibond P.F. Causal beliefs and conditioned responses: Retrospective revaluation induced by experience and by instruction // *J. Exper. Psychol.* — 2003. — Vol. 29 — P. 97–106.

8. Waldmann M.R., Walker J.M. Competence and performance in causal learning // *Learn. Behav.* — 2005. — Vol. 33. — P. 211–229.

On reasoning abilities in rats

LEONTIEV V.O.

CIT, Odessa, Ukraine

The opinion paper analyses possible existence of reasoning in rats, critically evaluates several papers on this topic, and offers an alternative interpretation of their results.

Key words: rats, reasoning, conditioned reflexes

2nd International Congress of Biological Psychiatry 17–21 April 2007 Santiago de Chile

**www.wfsbp-santiago2007.org
www.wfsbp.org**

Recent years have witnessed radical progress in the field of neuroscience that is consequently revolutionizing concepts and attitudes related to mental health. Advances in biology and molecular genetics, the availability of modern technologies such as brain Neuroimaging, and the development of a new generation of treatments based upon neuroplasticity concepts, are collectively opening new and exciting avenues within the field. The conference will be structured around intensive workshops and symposia, as well as an outstanding showcase of plenary lectures. This will enable lively discussion and debate of the topics as well as the integration between the rapid development of scientific knowledge and its impact on diagnoses, treatment, and rehabilitation of patients with mental disorders. We look forward to seeing you in Chile in April 2007, and joining us to make this Congress an exceptional meeting.

Prof. Siegfried Kasper, Congress President
President, World Federation of Societies of Biological Psychiatry

Prof. Veronica Larach-Walters, Chair, Local Organizing Committee
Chilean Society of Biological Psychiatry

Dr. Daniel Flores-Amargos, Co-Chair, Local Organizing Committee
President, Latin American Federation of Societies of Biological Psychiatry

1st July 2006: Call for Posters/ Free Communication Abstracts
15 November 2006: Deadline for Receipt of Posters/Free Communication Abstracts
15 December 2006: Posters/Free Communication Abstracts Acceptance/Rejection
15 December 2006: Early registration deadline

Congress Secretariat
WFSBP Global Headquarters, Avenue de Tervueren, 300

К юбилею Ю.Ф. Пастухова

Редакция журнала "Нейронауки" публикует материалы, поступившие от коллег члена Редколлегии журнала профессора Ю.Ф. Пастухова к его 70-летию.

Эпиталама

Юрию Пастухову — уже 70? Невероятно, невозможно поверить! Моложавый, энергичный и подтянутый, всегда — мужчина в полном расцвете сил. Его любят женщины и уважают мужчины. Я знаю его уже более четверти века, и кажется, что за эти годы он почти не изменился — несмотря на то, что жизнь его никогда не была легкой и простой. Он работал в Новосибирске и Магадане, в Тольятти и Москве и, наконец, осел в Петербурге, в Институте эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, где организовал единственную в нашей стране (и, наверное, в мире) лабораторию сравнительного термогенеза.

Занимаясь в течение многих лет проблемами гомеостаза, Ю.Ф. Пастухов естественным путем пришел в сомнологию. В настоящее время его лаборатория по своему научному оборудованию, глубине и качеству проводимых в ней сомнологических исследований — одна из лучших в нашей стране. На зависть коллегам, он не испытывает нужды в молодых помощниках — молодежь рвется к нему в лабораторию толпой. Юрий Федотович знает, как делается наука — ведь он достаточно попутешествовал и пови-

дал на своем веку. Среди его поездок — уникальное путешествие вокруг света, когда (по распоряжению тогдашних советских властей) он ехал на конференцию из Магадана на соседнюю Аляску "против Солнца", облетев весь Земной шар с Востока на Запад... Он работал во Флориде, путешествовал в тропических джунглях... А в 1993 году мы с ним совершили незабываемый "скачок" через Северный полюс в солнечную Калифорнию и оттуда — на гавайский остров Мауи, где на Международной конференции "Клеточные последствия сна" он выступал в качестве организатора, сопредседателя и докладчика на симпозиуме по гипногенным пептидам. Помню, его доклад тогда произвел такое впечатление, что он был немедленно приглашен на материк для чтения лекций в университетах...

Блестящий ученый, надежный друг, принципиальный коллега — таким мы все знаем Юрия Федотовича Пастухова. От имени всех коллег-сомнологов желаю ему крепкого здоровья, личного счастья и клейтмановского долголетия! Новых побед, новых работ, и новых открытий в сомнологии и физиологии терморегуляции!

В.М. Ковальзон

К поздравлению присоединяются: *В.Б. Дорохов, Л.М. Мухаметов*



Ю.Ф. Пастухов (слева) и автор (справа) на конференции на Гавайях в 1993 г.

Секрет молодости Ю.Ф. Пастухова

Наша встреча с Юрием Федотовичем Пастуховым произошла ночью на перроне железнодорожного вокзала в г. Ростове-на-Дону накануне открытия 3-й Международной конференции-школы "Сон — окно в мир бодрствования". Вместе с супругой Ириной Васильевной Екимовой и своими учениками, он прибыл в Ростов для участия в ее работе. До этого я знал Юрия Федотовича по работам, а также, по отзывам коллег, которые говорили о нем как о серьезном ученом, который всегда с увлечением работает с молодежью. Именно это обстоятельство сразу вспомнилось, когда из вагона веселой гурьбой появилась молодежь. Как и положено капитану, последним на перрон ступил Ю.Ф. Пастухов. Он тут же окинул свое окружение зорким взором и, только после того как убедился в том, что никто из его представительной делегации не отстал и не потерялся, стал приветствовать встречающих. Следует сказать, под руководством Юрия Федотовича в Ростове-на-Дону из Санкт-Петербурга прибыла самая многочисленная (и, как выяснилось позднее, — самая инициативная) команда, большую часть которой составляла молодежь.

Прежде чем говорить об участии этой команды на конференции-школе, следует упомянуть еще одну характерную деталь. Перед своим приездом Юрий Федотович и Ирина Васильевна потратили достаточно много времени для выяснения у нас, организаторов конференции, порядка и условий проживания своей молодой команды. Только убедившись, что предлагаемое жилье расположено недалеко от места проведения конференции-школы, только после того как стало ясно что затраты на проживание по карману молодежи, только после уточнения всех деталей встречи своей команды Ю.Ф. Пастухов дал добро на приезд своей делегации в Ростов-на-Дону. Причем условия своего проживания он выяснял в самую последнюю очередь, совсем не претендуя на что-нибудь особенное. Главным для него было желание быть поближе к своей молодежи.

Надо отметить, что на конференции-школе команда Ю.Ф. Пастухова отличалась сплоченностью и инициативностью. Именно они, группируясь вокруг своего шефа, задавали большую часть вопросов, активно участвовали в дискуссиях, а также в работе круглого стола. Приятно было видеть, что общение с приехавшими иностранцами на английском языке для них совсем не в тягость. А когда возникало обсуж-

дение того или иного вопроса, — и у Юрия Федотовича загорался интерес в глазах, возникала некая цепная реакция. Она охватывала, каким-то необычайным образом сразу всю его молодую команду, которая сразу же активизировалась. После этого неторопливое, но настойчивое выяснение интересующего вопроса продолжалось до тех пор, пока все точки над "i" не были расставлены безо всяких сомнений.

Наверное, это происходило потому, что в отличие от других людей, некоторые из которых распространяют вокруг себя юмор, а иные настраивают окружающих на серьезный лад, Ю.Ф. Пастухов всегда демонстрировал удивительную особенность — заражать всех вокруг себя кипучей энергией. Причем делал он интересно и достаточно своеобразно. Его отличала характерная манера как бы неспешной напористости. Видимо проявление этой черты характера своего шефа сразу же улавливала молодежь, и именно эта особенность Юрия Федотовича являлась тем механизмом, который запускал реакцию живого обсуждения в аудитории.

Еще больший интерес к его взаимодействию с молодежью вызвало наблюдение за процессом некоторого внушения, которое он делал одному из молодых участников команды. Голоса Ю.Ф. Пастухов при этом не повышал, однако в нем появились какие-то такие нотки, которые сразу заставили потупить взор провинившегося. Однако от меня не ускользнула одна маленькая, но весьма любопытная деталь. Если бы при этом "распекаемый" участник команды все же взглянул в глаза своего шефа, он мог бы увидеть, что, несмотря на строгий тон и обстоятельно-неторопливую манеру нагоняя, в них возникали и тут же исчезали веселые искорки.

В процессе обобщения всех этих наблюдений за работой команды Ю.Ф. Пастухова на 3-й Ростовской конференции-школе по сомнологии, стало понятным, откуда он черпает энергию, и где надо искать подлинный секрет его молодости. Нет никаких сомнений в том, что ключ молодости Юрия Федотовича — в его постоянном общении с молодежью, которое удается столь блестяще потому, что у него в груди бьется горячее и беспокойное сердце, а душа остается всегда молодой. С юбилеем, дорогой Юрий Федотович! Желаем новых и новых успехов юбиляру и широкому кругу его преданных соратников, последователей, учеников и друзей!

Вербицкий Е.В.



Во время работы 3-й международной школы по сну (27 сентября 2005 г.): сверху (слева направо) — И.В. Екимова, проф. Ю.Ф. Пастухов, Майуми Кимура (Япония), проф. В.М. Ковальзон, внизу — автор.

Российское общество биопсихиатрии сердечно поздравляет с принятием в члены общества:

- **Ремнева** Андрея Геннадьевича, доктора медицинских наук, профессора, в.н.с. Алтайского филиала НИИ Физиологии СО РАМН (Барнаул);
- **Таранухина** Андрея Григорьевича, кандидата биологических наук, научного сотрудника кафедры физиологии

Медицинского факультета Университета Тампере (Финляндия);

- **Таранухину** Елену Юрьевну, научного сотрудника факультета общественного здоровья Университета Тампере (Финляндия).

Российское нейробиологическое общество сердечно поздравляет с принятием в члены общества:

- **Ремнева** Андрея Геннадьевича, доктора медицинских наук, профессора, в.н.с. Алтайского филиала НИИ Физиологии СО РАМН (Барнаул);
- **Долецкого** Алексея Николаевича, кандидата медицинских наук, ассистента кафедры нормальной физиологии Волгоградского Государственного Медицинского Университета (Волгоград);
- **Воробьеву** Елену Викторовну, кандидата психологических наук, доцента кафедры психофизиологии и кли-

нической психологии факультета психологии Ростовского государственного университета (Ростов-на-Дону);

- **Таранухина** Андрея Григорьевича, кандидата биологических наук, научного сотрудника кафедры физиологии Медицинского факультета Университета Тампере (Финляндия);

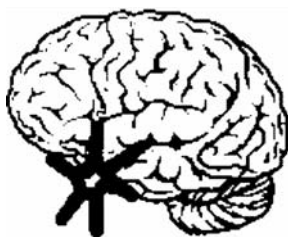
- **Таранухину** Елену Юрьевну, научного сотрудника факультета общественного здоровья Университета Тампере (Финляндия).

Редакция журнала "Нейронауки" поздравляет членов Редколлегии журнала проф. Н.Е. Макаруча (каф. физиологии человека и животных Киевского Национального Университета им. Т.Г. Шевченко) и А.В. Калугина (Национальный институт психического здоровья, США) с присуждением премии и медали Ярослава Мудрого Академии Наук Высшей школы Украины за монографию "Обоняние и поведение"

*10-я Международная конференция
по нейронаукам и биологической психиатрии*

”Стресс и поведение”

*Санкт-Петербург, Россия
16—20 мая 2007 г.*



*Centre for Physiology and Biochemical Research (CPBR)
The Russian Society for BioPsychiatry (RSBP)
The Russian Neuroscience Society (RNS)*

*10th Jubilee Multidisciplinary International Conference
of Neuroscience and Biological Psychiatry*

«Stress and Behavior»

*St-Petersburg, Russia
May 16—20, 2007*

Conference topics

- stress, fear; anxiety, depression
- neurogenetics
- neuromediators and transporters
- neurosteroids in the CNS
- neurochemistry and neurophysiology of stress
- neuropsychopharmacology and neuroendocrinology
- experimental models of behavior
- memory and learning
- psychophysiology and neuropsychology
- psychoneuroimmunology
- general psychiatry
- neuroethology and human ethology
- epilepsy
- other brain/behavioral disorders

Conference Chair: Dr. Allan V. Kalueff, PhD Hon, CBiol (Washington, USA)

Co-Chairs of the Program Committee:

Prof. Viktor M. Klimenko, PhD, MD (St-Petersburg, Russia)
Prof. Oleg G. Syropyatov, PhD, MD (Kiev, Ukraine)

Conference Secretary General: Natalia A. Zinevych, PE (Washington, USA)

Conference working language is English.

Conference abstracts will be published in a special issue of "Neironauki" — the Russian Journal of Neuroscience (Moscow)

Additional social events:

Ivan Pavlov's Museum-Flat organized tour
 Ivan Pavlov's Office and Tower of Silence organized tour
 Shalyapin's Museum organized tour
 Nabokov's museum organized tour
 Guided tour to summer Royal suburban palaces

Conference Registration

Delegate Registration form:

- Name;
- Title;
- Affiliation;
- Address;
- Telephone and fax numbers;
- E-mail, web-site;
- Accompanying person(s);
- Title of the abstract (if presenting)

The registration form shall be sent between September 1, 2006 and February 28, 2007 by e-mail to the conference Organizing Committee (biopsych-2007@mail.ru) together with the abstract(s) and proof of registration fees payment. Conference delegates may present abstract, or attend the conference without presenting the abstract. One abstract is accepted per each registered delegate.

Abstracts

All abstracts must be written in English (up to 2 pages A4 in Word format, Times 12 pt, 1.5 spaced) and consist of the following sections:

- 1) Title of the abstract;
- 2) Authors (example: A.B. Smith, D.J. Kalm), presenting author first;
- 3) Organisation(s): example: Texas State University, Texas, USA;
- 4) Introduction;
- 5) Methods;
- 6) Results and discussion;
- 7) Conclusion.

Submitted papers cannot be edited or corrected. All authors must receive a written confirmation of their registration form and abstracts being received by the conference Secretariat. Deadline for submission of papers is strictly 28 February 2006. NO TABLES, FIGURES OR REFERENCES.

Registration fees

Following the Conference's traditions, the registration fees are kept very low.

- Conference Registration fee this year will be: 20 euro (15 euro for students under 30) for scientists from countries with current economic difficulties (C.I.S., African, selected Asian, South-American countries) and 60 euro for delegates from other countries (30 euro for students under 30), if registered before 28 February 2007.
- Late registration fee after this date will be 25 euro (C.I.S., African, selected Asian and South-American countries delegates and students) and 70 euro (other categories).
- No fee is traditionally charged for the accompanying persons.

Russian visas

Foreign participants may require Russian visas to enter the country. The Organizing committee assists in obtaining Russian visas through the conference authorised tour-operator (contact the Organizing Committee for assistance).

Conference Organizing Committee:

N.A. Zinevych, Conference Secretary General
 13001 Crookston Lane, Suite 21
 Rockville 20851 MD USA
 E-mail: biopsych-2007@mail.ru

6-й международный конгресс по нейроэндокринологии (США, 19—22 июня 2006 г.)

**6th International Congress of Neuroendocrinology (ICN 2006),
19—22 June 2006, Pittsburgh, Pennsylvania, USA**

ICN 2006 will comprise 6 Plenary Lectures, 23 Symposia, Hot Topics, Poster Sessions and Workshops focusing on state of the art technologies.

Secretariat: Kristie L. Maple, Conference Manager

UPMC/Center for Continuing Education in the Health Sciences

Suite 220 , Medical Arts Building, 200 Lothrop Street, Pittsburgh, PA 15213

Phone: (412) 647-9539 Fax: (412) 647-8222 www.icn2006.com E-mail: icn2006@sympatico.ca

16-я конференция по нейрофармакологии (США, 11—13 октября 2006 г.)

**16th Neuropharmacology Conference "Long Term Potentiation (LTP) — Forty unforgettable Years"
11—13 October 2006, Atlanta, USA**

www.neuropharmacology-conference.elsevier.com

Organizers: Elsevier, Tracey Collier, Neuropharmacology 2006 Conference Secretariat

47 Red House Road, Bodicote, Banbury, Oxon OX15 4AZ , UK

Tel: +44 (0) 1295 25 33 34 Fax: +44 (0) 1295 25 33 34. E-mail: np-conference@elsevier.com

Abstract submission deadline: 16th June 2006

Всемирный конгресс по изучению стресса (Венгрия, 23—26 августа 2007 г.)

**2007 World Conference of Stress (Budapest, Hungary)
"Centennial anniversary of Hans Selye, the founder of the stress concept"**

The Conference will celebrate the centennial birth anniversary of Hans Selye, the founder of the stress concept with more than 50 symposia from stress proteins to psychosocial stress. With this Conference we would like to show that science is not only a lifetime commitment, but also a lot of creativity and fun. To help us to plan the meeting better and to receive further information, you are welcome to submit your nonbinding pre-registration at www.stress07.com

We will have several special programs for young scientists including scholarships. On behalf of all the organizers, I am looking forward to have you as our partner in this exciting endeavor.

Prof. Peter Csermely, Chairman of the Organizing Committee. www.stress07.com

**The European Association of Addiction Therapy
Second Annual Conference**

6—8 July 2006, Central Hall Westminster, London, UK

Chairman: Professor Michael Gossop (UK)

For the full conference programme, to register, submit poster abstracts or to find more information please visit our website www.eaat.org

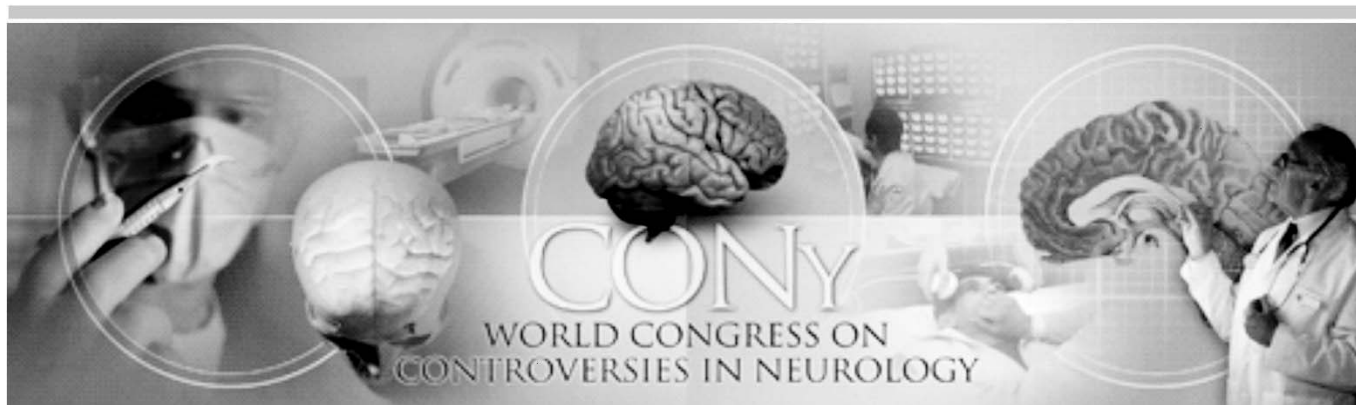
EAAT Scientific Secretariat

Nottingham, UK www.eaat.org info@eaat.org

Tel: +44 (0) 115-969-20-16 Fax: +44 (0) 115-969-20-17



1st World Congress on
CONTROVERSIES
IN NEUROLOGY (CONy)



Estrel Hotel & Convention Center
Berlin, Germany

September 6-9, 2007

**A comprehensive congress fully devoted to clinical debates and
controversial issues in a wide spectrum of neurological conditions**

www.comtecmed.com/cony

Календарь конференций

Декабрь 2006		
01.12. 02.12.	Neurophysiology of Developmental Disorders	Freiburg, Germany
13.12. 15.12.	2 nd Mediterranean Conference of Neurosciences	Marrakech, Morocco
Март 2007		
28.03. 01.04.	Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society	Göttingen, Germany
29.03. 31.03.	The First International Congress on Epilepsy, Mind & Brain http://www.kenes.com/epilepsy	Prague, Czech Republic
Апрель 2007		
01.04. 04.04.	19 th National Meeting of the British Neuroscience Association http://www.bna.org.uk/bna2007	Harrogate, North Yorkshire, UK
Июль 2007		
12.07. 17.07.	IBRO World Congress of Neuroscience http://www.ibro2007.org/	Melbourne, Australia
Сентябрь 2007		
04.09. 08.09.	VIII th European Meeting on Glial Cells in Health and Disease http://www.euroglialcell.org/	London, UK
15.09. 19.09.	39 th Annual General Meeting of the European Brain and Behaviour Society EBBS 2007 http://www.ebbs-science.org/	Trieste, Italy
Ноябрь 2007		
03.11. 07.11.	Annual Meeting of the American Society for Neuroscience	San Diego, CA, USA
Июль 2008		
12.07. 16.07.	FENS Forum 2008 http://fens.mdc-berlin.de/	Geneva, Switzerland
November 2008		
15.11. 19.11.	Annual Meeting of the American Society for Neuroscience	Washington, DC, USA

Школы по нейробиологии в 2006 году:

- Arcachon, France, August 7 — September 1, 2006. Advanced Course in Computational Neuroscience — a PENS Summer School
- Lausanne — Geneva, Switzerland, September 4—24, 2006. Imaging brain function: from molecules to mind — a PENS Training Center
- Bordeaux, France, September 9—30, 2006. Basic mechanisms of synaptic function — a PENS Training Center
- Kitzbuehel, Austria, December 10—17, 2006. Brain basis of social interaction: from concepts to imaging — PENS-Hertie Winter School

<http://fens.mdc-berlin.de/pens/>

- European Behavioural Pharmacology Society (EBPS) Workshop 2006 "Neurodegeneration; basic mechanisms of motor and cognitive dysfunctions", Cracow (Poland), September 2—4, 2006. www.cracow2006.ebps.org

Конференции и школы по нейропсихофармакологии ECNP (European College of Neuropsychopharmacology)

www.ecnp.nl

- 19th Congress of ECNP, Paris, France, September 16—20, 2006
- 20th Congress of ECNP, Vienna, Austria, 13—17 October, 2007
- 2007, 2008 ECNP Workshops on Neuropsychopharmacology for Young Scientists in Europe. 8—11 March 2007 & 6—9 March 2008, Nice, France

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

Основные положения Устава общества

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

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

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

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

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

e-mail: rsbp@mail.ru

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

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

Общество ставит перед собой следующие задачи:

- углубление знаний о биологических механизмах, лежащих в основе психопатологий;
- распространение и популяризация знаний в области биологической психиатрии; поддержка междисциплинарных и мультидисциплинарных подходов в области биологической психиатрии;
- развитие взаимодействия между клиниками и нейробиологическими лабораториями;
- пропаганда естественнонаучных взглядов в области биологической психиатрии, ограничение влияния в данной области псевдонаучных и ненаучных направлений;
- поддержка исследований, проводимых молодыми учеными;
- развитие сотрудничества отечественных специалистов с международными организациями, установление и

поддержка научных связей и контактов между нейробиологами и психиатрами России и других стран, активное продвижение совместных исследовательских проектов и программ.

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

Правила оформления статей в журнал "Нейронауки"

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

1. Общие требования к оформлению статей

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

2. Структура статьи

- 1) Название статьи, напечатанное строчными буквами без разрядки и выделения.
- 2) Фамилия автора(ов), инициалы, ученые степени автора(ов), занимаемые им(ими) должности.
- 3) Полное название учреждения (учреждений) и его (их) адрес, включая факс и адрес электронной почты. Отметить надстрочными арабскими цифрами соответствие учреждений, в которых работают авторы.
- 4) Аннотация (не более 0,5 стр.).
- 5) Ключевые слова (не более 5).
- 6) Экспериментальные оригинальные статьи должны иметь разделы: *Введение, Материалы и методы, Результаты, Обсуждение* (могут быть объединены), *Заключение (Выводы)*.
- 7) Теоретические и обзорные статьи могут иметь иные подразделы.
- 8) Краткие сообщения печатаются без подразделения статьи на части.
- 9) В конце текста статьи могут быть выражены признательность отдельным лицам и (или) научным или иным фондам и организациям.
- 10) После текста статьи приводится *Список литературы*.
- 11) На отдельной странице приводятся *Подписи к рисункам* с указанием названия статьи и авторов.

12) Каждая таблица печатается на отдельном листе.

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

3. Разделы, подзаголовки, формулы

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

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

4. Рисунки

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

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

5. Литература

1. Цитируемая литература приводится в алфавитном порядке (вначале на русском языке) и включает в себя только опубликованные работы. В тексте рукописи номер ссылки заключается в квадратные скобки и соответствует нумерации в списке литературы.

2. Ссылки оформляются в соответствии с требованиями ГОСТ, действующими на территории Российской Федерации.

3. В присланной статье допускается ссылка на автореферат диссертационных работ, но не на саму диссертацию, т.к. она является рукописью.

4. В оригинальных статьях объем библиографического списка не должен превышать 25 источников, а в обзорах литературы — 60 источников.

5. За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы.

6. Пример оформления ссылки на публикацию в журнале:

Dawson D.A. Gender differences in the risk of alcohol dependence: Unites States // Addiction. — 1996. — Vol. 91, №11. — P. 1831—1842.

Пример оформления ссылки на книгу:

Валентик Ю.В., Савченко Л.М. Профилактика ВИЧ/СПИД среди лиц, потребляющих наркотики: Пособие для врачей. — М.: Каллиграф, 2003. — 157 с.

6. Прочие условия

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

Электронная почта редакции

rsbp@mail.ru (секретариат РОБП и РНО).
www: <http://rus-neuroscience-soc.bm-science.com/>

Подписные индексы

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