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

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

Ответственный секретарь
**Зиневич Н.А.**
Вашингтон, США

Редакторы секций

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

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

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

Нейрофармакология
**Шабанов П.Д.**
д.м.н. проф., зав. каф. фармакологии Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург

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

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

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

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

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

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

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

Эпилептология
**Чепурнов С.А.**
д.б.н. проф., биологический факультет, МГУ, Москва
**Кириленко Я.В.**
Dr. Med., психиатрическая клиника Бремена, Германия

Клиническая неврология
**Грачев Ю.В.**
д.м.н., в.н.с., НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

История нейронаук
**Голиков Ю.П.**
к.б.н., рук. музея истории ИЭМ, Институт экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург

# Нейронауки

Международный научно-практический журнал

2(10)—2007

## Содержание номера

Нейрофизиология

**Савина Т.А., Балашова О.А., Щипакина Т.Г.**
Вовлечение $Ca^{2+}$/кальмодулин-зависимой протеинкиназы II в антисудорожное действие мелатонина . . . . . 3

**Пилявский А.И., Власенко О.В., Мазниченко А.В., Майский В.А.**
Экспрессия *c-fos* в островках Калеха и соседних ядрах основания головного мозга после усталостной стимуляции дорсальных мышц шеи у крыс . . . . . 8

Нейропсихофармакология

**Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Стеценко В.П., Лавров Н.В., Марков С.В., Воейков И.В.**
Сравнительное изучение эффектов кортексина и церебролизина при их введении в желудочки мозга . . . . . 15

Биологическая психиатрия

**Калуев А.В.**
Проблемы и перспективы экспериментального моделирования серотонинового синдрома . . . . . 21

Сомнология

**Логинов В.В., Дорохов В.Б., Ковальзон В.М.**
Парадоксальный сон и восстановительные функции мозговой ткани . . . . . 29

Дискуссия

**Нуца Н.А.**
Перспективы скрининга психотропных препаратов в условиях, приближенных к клиническим. Комментарий к статье Н.Н. Кудрявцевой с соавторами . . . . . 34

Рецензии

**Антипин И.И., Комиссаров А.Г.**
Рецензия на книгу А.И. Нельсона «Электросудорожная терапия в психиатрии, наркологии и неврологии» . . . . . 35

Информация

Профессор **Пентти Туохимаа** . . . . . 38
Конференции по биологической психиатрии 2007—2009 гг.. . . . . 39
Календарь конференций. . . . . 40
3-й Международный междисциплинарный конгресс «Нейронаука для медицины и психологии» . . . . . **42**
XX Съезд Физиологического общества им. И.П. Павлова при Российской Академии наук . . . . . 43
10-я Международная конференция по нейронаукам и биологической психиатрии «Стресс и поведение» . . . . . 44
Российское нейробиологическое общество (РНО) . . . . . 46
Российское общество биопсихиатрии (РОБП). . . . . 46
Правила оформления статей в журнал «Нейронауки» . . . . . 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. Verbitskyy**
PhD, Neurocybernetics Research Institute (Russia)

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

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

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

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

# The Russian Journal of Neuroscience

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

2(10)—2007

## Content

Neurophysiology

**Savina T.A., Balashova O.A., Shchipakina T.G.**
Involvement of $Ca^{2+}$/calmoduin-dependent protein kinase II
in anticonvulsive action of melatonin . . . . . 3

**Pilyavskii A.I., Vlasenko O.V.,
Maznychenko A.V., Maisky V.A.**
Expression of *c-fos* in the islands of Calleja
and adjoining centers of the brain following fatiguing stimulation
of the dorsal neck muscles in the rat . . . . . 8

Neuropsychopharmacology

**Shabanov P.D., Lebedev A.A., Stetsenko V.P.,
Lavrov N.V., Markov S.V., Vojeikov I.M.**
Central effects of cortexin and cerebrolysin
after their administration into cerebral ventriculi . . . . . 15

Biological Psychiatry

**Kalueff A.V.**
Problems and perspectives of experimental
modeling of serotonin syndrome . . . . . 21

Somnology

**Loginov V.V., Dorokhov V.B., Kovalzon V.M.**
Paradoxical sleep and restorative functions of cerebral tissue . . . . . 29

Discussion

**Nutsa N.A.**
On perspectives in experimental screening of psychotropic drugs
in conditions relevant to the clinical trial.
Comment on N. Kurdyavtseva and colleagues . . . . . 34

Book Reviews

**Antipin I.I., Komissarov A.G.**
Book review: A.I. Nelson's
«Electroconvulsive therapy
in psychiatry, narcology and neurology» . . . . . 35

Information

Professor **Pentti Tuohimaa** . . . . . 38
Conferences of Biological Psychiatry in 2007—2009 . . . . . 39
Calendar of events . . . . . 40
3-й Международный междисциплинарный конгресс
«Нейронаука для медицины и психологии» . . . . . **42**
XX Съезд Физиологического общества им. И.П. Павлова
при Российской Академии наук . . . . . 43
$10^{th}$ Jubilee Multidisciplinary International Conference
of Neuroscience and Biological Psychiatry
«Stress and Behavior» . . . . . 44
The Russian Neuroscience Society (RNS) . . . . . 46
The Russian Society for BioPsychiatry (RSBP) . . . . . 46
Guidelines for Authors . . . . . 47

# Вовлечение $Ca^{2+}$/кальмодулин-зависимой протеинкиназы II в антисудорожное действие мелатонина*

**САВИНА Т.А., БАЛАШОВА О.А., ЩИПАКИНА Т.Г.**

Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН
Пущинский государственный университет
Московская область, Пущино, Россия

*Выявлено дозозависимое антисудорожное действие эпифизарного гормона мелатонина на аудиогенные припадки крыс линии Крушинского—Молодкиной (КМ) через 30 мин после его внутрибрюшинного введения (50 и 75 мг/кг). Ослабление параметров судорожной реакции крыс после введения 75 мг/кг мелатонина сопровождалось увеличением активности автофосфорилированной формы $Ca^{2+}$/кальмодулин-зависимой протеинкиназы II (CaMKII) в нижних буграх четверохолмия и гиппокампе и ее снижением в неокортексе животных опытной группы. Предложена гипотетическая схема реализации антисудорожного действия нейрогормона через систему $Ca^{2+}$/кальмодулин-зависимого фосфорилирования нейрональных белков.*

***Ключевые слова:*** *мелатонин, аудиогенные судороги, крысы линии Крушинского—Молодкиной, $Ca^{2+}$/кальмодулин-зависимая протеинкиназа II, фосфорилирование*

## Введение

Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) — гормон, вырабатываемый преимущественно эпифизом из триптофана, небольшие его количества также секретируются сетчаткой и клетками слизистой кишечника [2, 20]. Секреция мелатонина эпифизом подчинена циркадному ритму и регулируется супрахиазматическими ядрами. Мелатонин обладает высокой липофильностью, легко проходит через мембраны клеток, а также плацентарный и гематоэнцефалический барьеры. Гормон осуществляет регуляцию полового созревания и сна, опухолевого роста, суточных и сезонных биоритмов, а также обладает антиоксидантной, иммуномодулирующей и нейропротективной активностью [3, 20].

Известно, что пинеалэктомия увеличивает возбудимость ЦНС и приводит к развитию судорог [5], антисудорожное действие мелатонина показано при пентилентетразоловом киндлинге крыс, сопровождающемся увеличением связывания [$^3$H]ГАМК (γ-аминомасляной кислоты) в гиппокампе [8]. Мелатонин также устраняет эпилептиформную активность в срезах височной коры человека, вызванную их инкубацией в среде без $Mg^{2+}$ [12]. Гормон взаимодействует с $ГАМК_A$-рецепторами через бензодиазепиновый сайт, с метаботропными рецепторами глутамата и собственными ядерными (ROR/RTZ) и мембранными ($MT_1$ и $MT_2$) рецепторами, ингибирующими активность аденилатциклазы [20]. Принимая во внимание широкий спектр рецепторов, с которыми мелатонин взаимодействует в ЦНС, мы предположили, что гормон может осуществлять антисудорожное действие через систему вторичных посредников.

$Ca^{2+}$/кальмодулин-зависимая протеинкиназа II (CaMKII) является одним из ключевых ферментов проведения $Ca^{2+}$-сигнала и связующим звеном с другими типами внутриклеточных сигнальных путей. CaMKII — фермент с широкой субстратной специфичностью (синапсины, ассоциированный с микротрубочками белок MAP2, субъединицы AMPA- и НМДА-подтипов глутаматных рецепторов и др.), что позволяет ей регулировать различные клеточные функции, включая экспрессию генов и возбудимость нервных клеток. CaMKII активируется комплексом $Ca^{2+}$/кальмодулин в зависимости от частоты осцилляции внутриклеточного $[Ca^{2+}]_{внут}$, что сопровождается автофосфорилированием субъединиц протеинкиназы и их переходом в $Ca^{2+}$/независимую форму, продлевающую действие $Ca^{2+}$ сигнала в клетке [6, 13].

Цель работы — выявить корреляцию между антисудорожным действием мелатонина на модели наследственных аудиогенных судорог у крыс и изменениями активности $Ca^{2+}$/кальмодулин-зависимой протеинкиназы II в структурах мозга, вовлеченных в реализацию нейрональной гипервозбудимости.

## Материалы и методы

### *Экспериментальные животные*

Работа выполнена на 3-месячных крысах-самцах линии Крушинского—Молодкиной (КМ) (МГУ, Москва) и обладающих наследственной предрасположенностью к судорогам, вызываемым звуком. Животных содержали в стандартных условиях с 12:12 ч световым режимом и свободным доступом к пище и воде. Число животных в каждой группе n = 5.

### *Введение препарата и оценка судорожной активности*

Мелатонин («Sigma-Aldrich», США) растворяли в изотоническом растворе NaCl, содержащем 10% этанола и вводили крысам внутрибрюшинно в дозах 50 и 75 мг/кг между 14 и 16 ч дня. Контрольной группе вводили физраствор с этанолом. Через 30 мин у животных вызывали судороги звуком (80 дБ, 12—15 кГц). Для дополнительного контроля на стрессовое воздействие проведена оценка судорог у интактных крыс КМ. Тяжесть судорог оценивали в баллах по шкале:

- 0 — отсутствие реакции на звук в течение 90 с;
- 1 — бег и прыжки по камере;
- 2 — падение животного на брюшко;

* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект №03-04-48787)

• 3 — клонические судороги конечностей;
• 4 — тонус передних конечностей с клонусом задних конечностей;
• 5 — тонус конечностей и всего тела.

### *Биохимические исследования*

Крысам вводили мелатонин (75 мг/кг), через 30 мин их декапитировали под легким эфирным наркозом, не подвергая воздействию звуком. На холоду (4°С) выделяли нижние бугры четверохолмия, неокортекс и гиппокамп, которые хранили в жидком азоте. Гомогенизация ткани, приготовление проб и определение активности CaMKII (с использованием [$^{32}$P]АТФ 1,4 мкКи на пробу и пептидного субстрата синтида-2) проведены как описано [22]. Измерения сделаны в трех повторах.

### *Статистическая обработка результатов*

Для оценки достоверности различий результатов между группами применяли однофакторный дисперсионный анализ и t-тест Стьюдента. Различия между группами считали достоверными при $p<0,05$. Данные в работе представлены как среднее ± стандартная ошибка среднего.

## Результаты и их обсуждение

Известно, что благодаря липофильной структуре мелатонин обнаруживается в мозге крыс уже через несколько минут после введения, время полураспада экзогенного мелатонина в крови взрослых крыс — около 40 мин [20]. Обе применяемые нами дозы вызывали практически равнозначное увеличение латентности развития судорог, однако в дозе 75 мг/кг снижение тяжести судорог у крыс опытной группы было выражено сильнее (таблица). Так, после введения 50 мг/кг мелатонина тяжесть припадков крыс КМ достоверно снижалась до 3,8±0,2 баллов, а при введении в дозе 75 мг/кг — до 1,2±0,6 балла.

Известно, что в дозе 50 мг/кг мелатонин значительно увеличивает порог индукции вызванных электрошоком судорог у мышей [8], а введение крысам 75 мг/кг мелатонина вызывает увеличение порога генерации эпилептиформных разрядов и снижает тяжесть судорог при электрическом киндлинге [15]. Таким образом, наблюдается определенная универсальность антисудорожного действия мелатонина вне зависимости от используемой модели судорожной активности.

Для крыс линий КМ и GEPR-9 доказано, что развитие у них судорог связано со снижением ГАМКергического торможения в нижних буграх четверохолмия [11]. Микроинъекции габакулина (ингибитор ГАМК-трансаминазы) в нижние бугры четверохолмия крыс GEPR-9 способствуют ослаблению припадков, подобный эффект наблюдается также при применении мусцимола и баклофена [11, 18]. Показано участие $[Ca^{2+}]_{внут}$ в механизмах предрасположенности к аудиогенным судорогам. Так, введение НМДА в нижние бугры четверохолмия крыс линии Спрэг-Доули приводит к возникновению у них аудиогенных судорог; тяжесть аудиогенных судорог уменьшается при введении антагониста НМДА-рецепторов APVII в центральные ядра нижних бугров четверохолмия [18], что свидетельствует о важной роли глутаматергической передачи в развитии аудиогенных припадков.

Характер судорог определяется, в целом, соотношением процессов возбуждения/торможения в структурах ЦНС, вовлеченных в реализацию припадка. Имеются данные, свидетельствующие о важной роли гиппокампа в развитии аудиогенных судорог. Нижние бугры дают глутаматергические проекции на ретикулярную формацию, что приводит к распространению судорожной активности в субкортикальные структуры. Известно, что у крыс линии GEPR-9 в течение нескольких минут после индукции судорог наблюдается распространение Fos-иммунореактивности от нижних бугров четверохолмия и таламических ядер к миндалине, и периформной коре, заканчивающееся в гиппокампе и энторинальной коре [10]. Эксперименты с удалением моторной области неокортекса и метода распространяющейся депрессии Лео убедительно показали, что, в отличие от структур среднего мозга, эта область коры не играет ключевой роли в развитии гипервозбудимости во время однократного припадка [4].

Однако в литературе практически отсутствуют данные об особенностях систем вторичных посредников в мозге животных, предрасположенных к развитию аудиогенных судорог. Ранее нами показано, что в различных структурах мозга крыс линии КМ значительно изменено функционирование $Ca^{2+}$/кальмодулин-зависимой системы фосфорилирования нейрональных белков. В частности, обнаружены значительные модификации тубулинового цитоскелета апикальных дендритов пирамидных нейронов поля СА3 гиппокампа крыс линии КМ по сравнению с нечувствительными к действию звука крысами Вистар, сопровождающиеся увеличением активности $Ca^{2+}$/независимой активности CaMKII, а также снижение $Ca^{2+}$/независимой активности CaMKII после хронического звукового воздействия (аудиогенного киндлинга) [1, 22]. Особенности этой системы фосфорилирования у крыс линии КМ убедительно свидетельствует об ее вовлечении в развитие нейрональной гипервозбудимости.

Как видно из рис. 1А, введение мелатонина (75 мг/кг) не влияет на общую активность фермента, следовательно, уро-

*Таблица*

**Сравнительная характеристика параметров судорожной реакции крыс КМ различных экспериментальных групп (M±m)**

| Параметры судорожной реакции | Группы животных | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Интактные КМ | Мелатонин 50 мг/кг | | Мелатонин 75 мг/кг | |
| | | Контроль | Опыт | Контроль | Опыт |
| Латентность стадии 1, с | 2,7±0,2 | 3,8±1,1 | 5,8±1,0 $^{+}$ | 4,6±2,4 | 5,8±1,0 $^{+}$ |
| Латентность стадии 2, с | 6,4±0,2 | 7,2±1,2 | 12,0±1,5 * $^{+}$ | 7,5±1,1 | 12,3±1,7 * $^{+}$ |
| Тяжесть судорог, баллы | 4,6±0,1 | 4,8±0,2 | 3,8±0,2 ** $^{++}$ | 4,2±0,2 | 1,2±0,5 ** $^{++}$ |
| Примечание. Различия между опытной и контрольной группами достоверны при: * — $p<0,05$ и ** — $p<0,01$; между опытной и интактной группами $^{+}$ — $p<0,05$ и $^{++}$ — $p<0,01$; достоверных различий между контрольными группами и интактными КМ не обнаружено | | | | | |

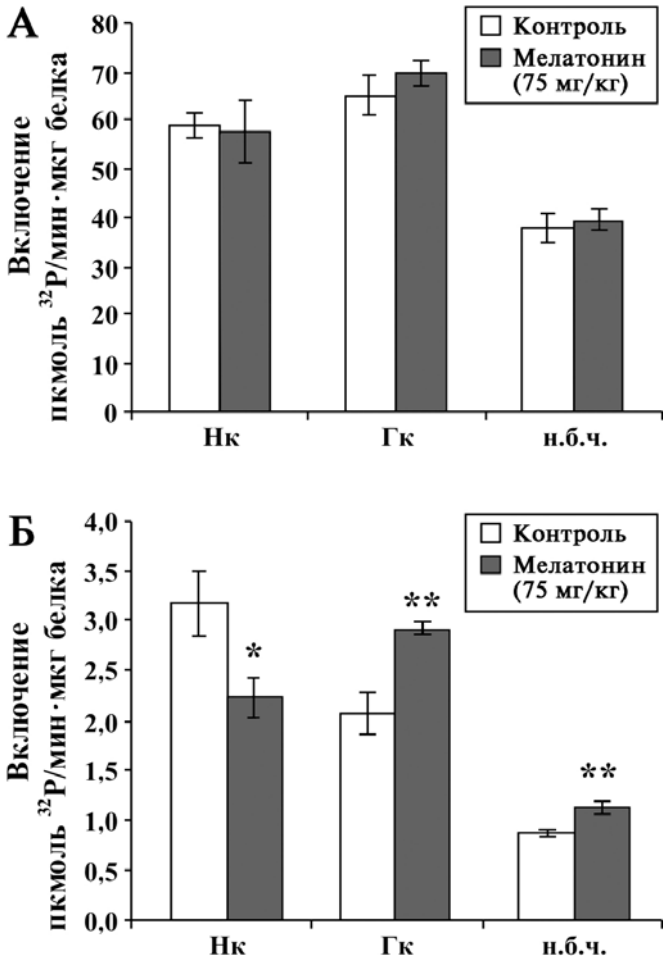



Рис. 1. Влияние мелатонина на активность $Ca^{2+}$/кальмодулин-зависимой протеинкиназы II (CaMKII): А — общая; Б — $Ca^{2+}$/независимая активность CaMKII в мозге крыс линии КМ через 30 мин после введения мелатонина (пкмоль$^{32}$Р/мин•мкг белка); н.б.ч. — нижние бугры четверохолмия; Гк — гиппокамп; Нк — неокортекс.
Различия между опытной и контрольной группами достоверны при * $p<0,05$ и ** $p<0,01$

вень CaMKII в исследуемых структурах мозга крыс опытной группы не меняется. Напротив, антисудорожное действие гормона сопровождается снижением $Ca^{2+}$/независимой активности протеинкиназы в неокортексе (2,23±0,21 и 3,17±0,32 пкмоль$^{32}$Р/мин · мкг белка соответственно для опытной и контрольной групп, $p<0,05$). Примечательно, что в структурах мозга, принимающих непосредственное участие в индукции и распространении аудиогенного припадка крыс опытной группы (гиппокамп и нижние бугры четверохолмия), обнаружено увеличение функциональной активности CaMKII по сравнению с контролем на 40 и 30% соответственно (2,92±0,06 и 1,13±0,05 пкмоль$^{32}$Р/мин мкг белка в опытной группе в гиппокампе и нижних буграх четверохолмия, соответственно, по сравнению с 2,07±0,21 и 0,86±0,04 пкмоль$^{32}$Р/мин · мкг белка в контрольной группе, $p<0,01$) (рис. 1Б). Учитывая широкую субстратную специфичность CaMKII и ее локализацию практически во всех компартментах нейронов, можно предположить, что модификации функциональной активности протеинкиназы в исследуемых структурах мозга крыс линии КМ при введении мелатонина является внутриклеточным механизмом, способствующим реализации антисудорожного действия гормона.

Г. Бенитез-Кинг с соавторами показали, что мелатонин связывается с гидрофобным участком кальмодулина через 5-метоксигруппу и препятствует его взаимодействию с белками-акцепторами [7]. Следует отметить, что в нейронах существует ограниченный пул доступного кальмодулина (порядка 10 мкМ) [17], что предполагает наличие в клетках сложной системы регуляции его распределения. Примечательно, что ЦНС отличается повышенным содержанием ферментов, регулируемых комплексом $Ca^{2+}$/кальмодулин, к которым относятся все нейроспецифические аденилатциклазы (АЦ I, АЦ III и АЦ VIII) и нейроспецифическая фосфодиэстераза (ФДЭ) [17, 21]. Высокоэффективное связывание мелатонина с кальмодулином с Kd 0,1 нМ, ингибирующее кальмодулин-зависимую ФДЭ выявлено также в клетках MDCK и N1E-115 [16].

Возможные биохимические пути регуляции активности CaMKII мелатонином в нервных клетках представлены на рис. 2. Уровень $Ca^{2+}$/независимой, функциональной активности CaMKII определяется автофосфорилированием субъединиц фермента, зависящем от амплитуды и частоты $Ca^{2+}$-сигнала, уровня кальмодулина в клетке, а также активности протеинфосфатазы 1 (ПФ1), дефосфорилирующей CaMKII и ингибируемой фосфоформой низкомолекулярного белка-ингибитора (ИПФ1), широко распространенного в ЦНС. Регуляция активности ПФ1 ингибитором ИПФ1 взята из работы С. Рахилина с соавторами [18] для белка DARPP-32 — изоформы ИПФ1. Предположительно, существенная роль в модификации активности CaMKII *in vivo* при введении мелатонина отводится активации рецепторов мелатонина или потенциированию ГАМКергического торможения при взаимодействии антиконвульсанта с $ГАМК_A$-рецепторами, приводящему к снижению уровня $[Ca^{2+}]_{внут}$ (рис. 2, пути 1 и 3). Исследования с помощью меченного по 2[$^{125}$I]-мелатонина показали, что ЦНС млекопитающих характеризуется дискретным распределением рецепторов мелатонина. Обладающие высоким сродством к мелатонину $MT_1$ и $MT_2$ рецепторы обнаружены в дорзомедиальных и вентромедиальных ядрах гипоталамуса, гиппокампе, коре больших полушарий, средней преоптической области и некоторых других, однако их плотность на нейронах обычно невысока [1].

Уникальная способность CaMKII длительное время существовать в активном $Ca^{2+}$/независимом состоянии дает ей возможность функционировать в условиях пониженного $[Ca^{2+}]_{внут}$. Известно, что для автофосфорилирования CaMKII необходим уровень $[Ca^{2+}]_{внут}$ на порядок ниже, чем для активации кальцинейрина, дефосфорилирующего ИПФ1. Вероятно, в условиях сниженного $[Ca^{2+}]_{внут}$, вызванного взаимодействием мелатонина с $ГАМК_A$-рецепторами, либо снижения уровня кальмодулина при его связывании гормоном, активность кальцинейрина может снижаться, вызывая увеличение содержания фосфоформы ИПФ1 и приводя к увеличению $Ca^{2+}$/независимой активности CaMKII (рис. 2, пути 2 и 3), как наблюдали в нижних буграх четверохолмия и гиппокампе крыс опытной группы.

Функциональное значение увеличения активности фосфоформы CaMKII состоит в предотвращении гиперактивации нейронов благодаря способности фермента модулировать глутамат- и ГАМКергическую синаптиче-

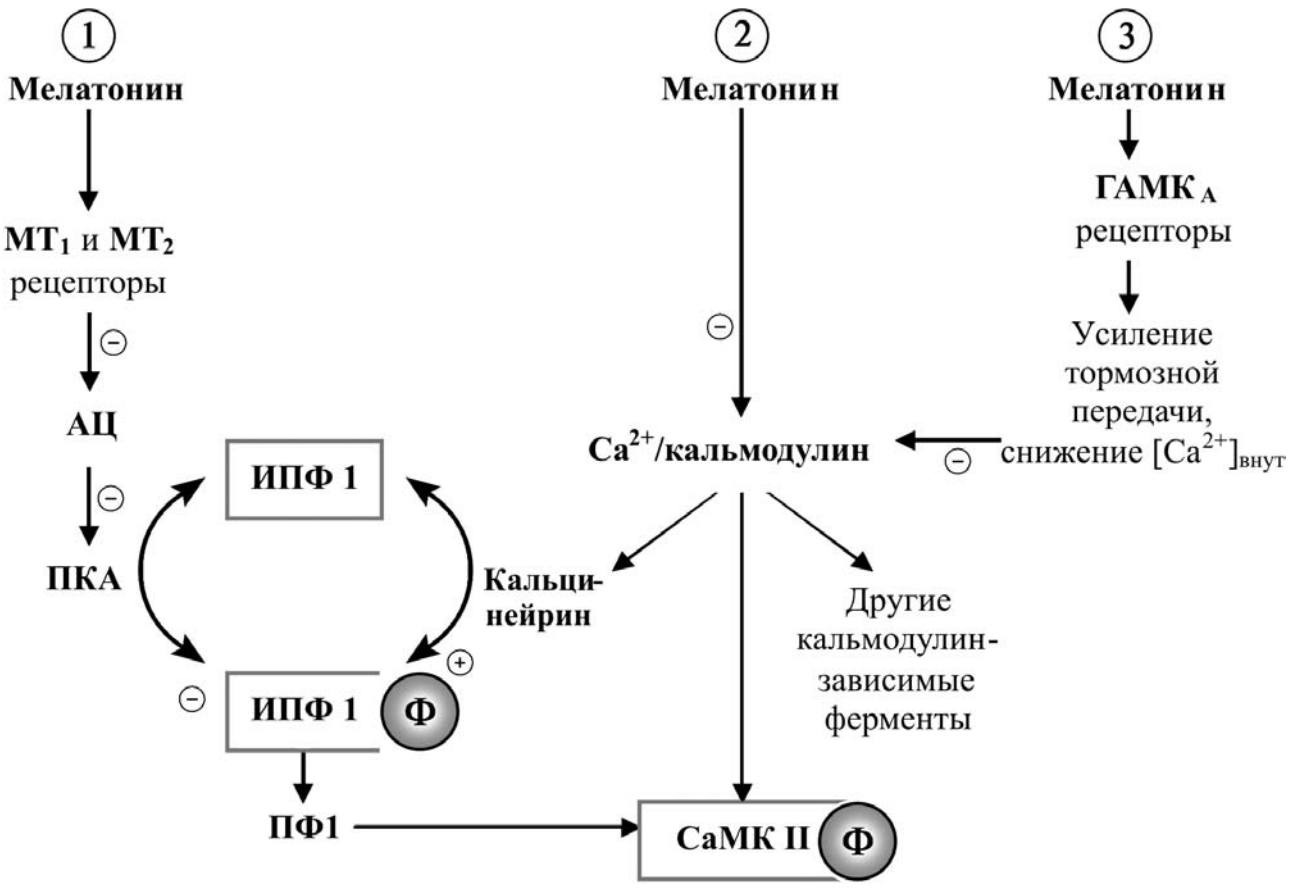



Рис. 2. Возможные биохимические механизмы действия мелатонина на $Ca^{2+}$/кальмодулин-зависимую систему фосфорилирования:
А — связывание мелатонина с $MT_1$ и $MT_2$ рецепторами подавляет активность аденилатциклазы (АЦ) через Gi-белки, снижая активность цАМФ-зависимой протеинкиназы (ПКА) и содержание фосфоформы ИПФ1, что приводит к дефосфорилированию CaMKII;
Б — с другой стороны, взаимодействие мелатонина с кальмодулином может вызывать снижение активности кальцинейрина и модифицировать каскад этих ферментативных реакций; В — связывание мелатонина с $ГАМК_А$-рецепторами вызывает увеличение тормозной передачи
Знаками «—» и «+» показана регуляция фосфосостояния ИПФ1 и CaMKII при действии мелатонина

скую передачу. При участии CaMKII реализуется феномен долговременной потенциации ГАМКергической синаптической передачи в клетках Пуркинье мозжечка при активации лиановидных волокон [14], а осуществляемые CaMKII модификации NR2B-субъединиц НМДА-рецепторов необходимы для их десенситизации [6, 19]. Так как CaMKII локализована как пре-, так и постсинаптически, перспективным направлением представляется дальнейший поиск белков-субстратов CaMKII, непосредственно связанных с антисудорожным действием мелатонина.

## Заключение

Высокая антисудорожная эффективность мелатонина поддерживает постоянный интерес к этому нейрогормону, механизмы действия и эффекторы которого в настоящее время изучены недостаточно. Выявленные изменения активности CaMKII при введении антиконвульсанта в нижних буграх четверохолмия, гиппокампе и неокортексе крыс, вероятно, являются следствием совокупности действия нейрогормона как на уровне его клеточных мишеней ($ГАМК_А$-рецепторов, рецепторов мелатонина, кальмодулина), модифицирующих $Ca^{2+}$/кальмодулин-зависимое фосфорилирование нейрональных белков, так и на уровне взаимной модуляции структур мозга, вовлеченных в реализацию судорожного припадка.

## Список литературы

1. Безгина Е.Н., Мошков Д.А., Ечиков С.Н. и др. Морфофункциональные особенности ультраструктуры микротрубочек и фосфорилирования белка MAP2 в нейронах гиппокампа крыс, предрасположенных к аудиогенной эпилепсии // Цитология. — 2003. — Т. 45, №10. — С. 1005—1012.

2. Кветной И.М., Кветная Т.В., Райхлин Н.Т. и др. Мелатонин — молекулярный маркер опухолевых и нейродегенеративных заболеваний // Мол. Мед. — 2005. — Т. 1. — С. 25—32.

3. Савина Т.А., Федотова И.Б., Полетаева И.И. и др. Отставленные эффекты раннего постнатального введения эпифизарного гормона мелатонина на аудиогенные судороги крыс линии Крушинского—Молодкиной // Журн. ВНД им. И.П. Павлова. — 2005. — Т. 55, №1. — С. 107—115.

4. Семиохина А.Ф., Федотова И.Б., Кузнецова Л.М. Крысы линии Крушинского—Молодкиной как модель для изучения патологических состояний и методов их регуляции // Лабораторные животные. — 1993. — Т. 3, №4. — С. 202—210.

5. Acuna-Castroviejo D., Escames G., Macias M. et al. Cell protective role of melatonin in the brain // J. Pineal Res. — 1995. — Vol. 19. — P. 57—63.

6. Bayer K.U., Schulman H. Regulation of signal transduction by protein targeting: the case for CaMKII // Biochem. Biophys. Res. Comm. — 2001. — Vol. 289. — P. 917—923.

7. Benitez-King G., Rios A., Martinez A., Anton-Tay F. In vitro inhibition of $Ca^{2+}$/calmodulin-dependent kinase II activity by melatonin // Biochim. Biophys. Acta. — 1996. — Vol. 1290, №2. — P. 191—196.

8. Borowicz K., Kaminski R., Gasior M. et al. Influence of melatonin upon the protective action of conventional anti-epileptic drugs against maximal electroshock in mice // Eur. Neuropsychopharmacol. — 1999. — Vol. 9, №3. — P. 185—190.

9. Costa-Lotufo L.V., Fonteles M.M., Lima I.S. et al. Attenuating effects of melatonin on pilocarpine-induced seizures in rats // Comp. Biochem. Physiol. C. Toxicol. Pharmacol. — 2002. — Vol. 131, №4. — P. 521—529.

10. Eells J.B., Clough R.W., Browning R.A., Jobe P.C. Comparative fos immunoreactivity in the brain after forebrain, brainstem, or combined seizures induced by electroshock, pentylenetetrazol, focally induced and audiogenic seizures in rats // Neuroscience. — 2004. — Vol. 123, №1. — P. 279—292.

11. Faingold C.L. Role of GABA abnormalities in the inferior colliculus pathophysiology — audiogenic seizures // Hear. Res. — 2002. — Vol. 168, №1—2. — P. 223—237.

12. Fauteck J.D., Bockmann J., Bockers T.M. et al. Melatonin reduces low-$Mg^{2+}$ epileptiform activity in human temporal slices // Exp. Brain Res. — 2000. — Vol. 107, №2. — P. 321—325.

13. Hudmon A., Schulman H. Neuronal $Ca^{2+}$/calmodulin-dependent protein kinase II: the role of structure and autoregulation in cellular function // Annu. Rev. Biochem. — 2002. — Vol. 71. — P. 473—510.

14. Kano M., Kano M., Fukunaga K., Konnerth A. $Ca(^{2+})$-induced rebound potentiation of gamma-aminobutyric acid-mediated currents requires activation of $Ca^{2+}$/calmodulin-dependent kinase II // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1996. — Vol. 93, №23. — P. 13351—133516.

15. Mevissen M., Ebert U. Anticonvulsant effects of melatonin in amygdala-kindled rats // Neurosci. Lett. — 1998. — Vol. 257, №1. — P. 13—16.

16. Ouyang H., Vogel H.J. Melatonin and serotonin interactions with calmodulin: NMR, spectroscopic and biochemical studies // Biochim. Biophys. Acta. — 1998. — Vol. 1383, №1. — P. 37—47.

17. Rakhilin S.V., Olson P.A., Nishi A. et al. A network of control mediated by regulator of calcium/calmodulin-dependent signaling // Science. — 2004. — Vol. 306, №5696. — P. 698—701.

18. Ross K.C., Coleman J.R. Developmental and genetic audiogenic seizure models: behavior and biological substrates // Neurosci. Biobehav. Rev. — 2000. — Vol. 24. — P. 639—653.

19. Sessoms-Sikes S., Honse Y., Lovinger D.M., Colbran R.J. CaMKIIalpha enhances the desensitization of NR2B-containing NMDA receptors by an autophosphorylation-dependent mechanism // Mol. Cell. Neurosci. — 2005. — Vol. 29, №1. — P. 139—147.

20. Vanecek J. Cellular mechanisms of melatonin action // Physiol. Rev. — 1998. — Vol. 78, №3. — P. 687—721.

21. Xia Z., Storm D.R. Calmodulin-regulated adenylyl cyclases and neuromodulation // Curr. Opin. Neurobiol. — 1997. — №7. — P. 391—396.

22. Yechikhov S., Morenkov E., Chulanova T. et al. Involvement of cAMP- and $Ca^{2+}$/calmodulin-dependent neuronal protein phosphorylation in mechanisms underlying genetic predisposition to audiogenic seizures in rats // Epilepsy Res. — 2001. — Vol. 46. — P. 15—25.

## *Involvement of $Ca^{2+}$/calmoduin-dependent protein kinase II in anticonvulsive action of melatonin*

**Savina T.A., Balashova O.A., Shchipakina T.G.**

Institute of Theotetical and Experimental Biophysics RAS
Pushchino State University
Moscow region, Pushchino, Russia

*Here we show that pineal hormon melatonin had a dose-dependent anticonvulsive effect in the model of audiogenic seizures 30 min after its intraperitoneal injection (50 and 75 mg/kg) in Krushinsky—Molodkina rats. Marked reduction of rat seizure activity after melatonin injection is accompanied by increased activity of auto-phosphorylated form of $Ca^{2+}$/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) in inferior colliculus and hippocampus. In contrast, CaMKII activity was decreased in neocortex of the experimental rats, compared with controls. These data allow to suggest a hypotetical scheme for anticonvulsant melatonin action through $Ca^{2+}$/calmodulin-dependent phosphorylation of neuronal proteins.*

***Key words**: melatonin, audiogenic seizures, Krushinsky—Molodkina rats, $Ca^{2+}$/calmodulin-dependent protein kinase II, phosphorylation*

# Экспрессия c-fos в островках Калеха и соседних ядрах основания головного мозга после усталостной стимуляции дорсальных мышц шеи у крыс

**ПИЛЯВСКИЙ А.И., ВЛАСЕНКО О.В., МАЗНИЧЕНКО А.В., МАЙСКИЙ В.А.**

Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, Киев, Украина
Винницкий Национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Винница, Украина

*Исследовалась c-fos экспрессия и НАДФН-диафоразная реактивность в островках Калеха (ICjs), прилежащем ядре (Acb), боковой перегородке (LS) и вентральном палидуме (VP) после мышечного утомления (снижение силы сокращения до 30%), вызванного прерывистой высокочастотной стимуляцией (100 Гц) дорсальных мышц шеи у крысы. По сравнению с контролем, утомление скелетных мышц сопровождалось увеличением c-fos экспрессии во всех исследуемых структурах. Количество Фос-иммунореактивных нейронов (в 40 мкм срезе мозга) могло достигать в ICjs — 1456±162,7, в Acb — 237±48,8, в LS — 222±16,4 и в VP — 79,2±11,8; c-fos экспрессия в ICjs выявлялась преимущественно в НАДФН-диафоразных (NO-генерирующих) клетках. Такие нейроны группировались вокруг сосудов внутри островков и субпиальной зоне. Повышенная активность NO-генерирующих нейронов после утомления скелетных мышц шеи предполагает возможное участие этих клеток в контроле тонуса сосудов. Обнаружение Фос иммунореактивности в нейронах Acb, LS и VP указывает на участие этих лимбических структур переднего мозга в формировании надсегментарного компонента боли в ответ на ноцицептивные сигналы скелетных мышц шеи.*

***Ключевые слова**: мышечное утомление, экспрессия c-fos, оксид азота, островки Калеха, крысы*

## Введение

Островки Калеха, описанные впервые испанским анатомом Хулианом Калеха Санчесом (1836—1913 гг.), представляют собой семь нейронных образований расположенных в обонятельном бугорке основания переднего мозга. Они выявляются в мозге многих видов животных и человека и состоят из плотно прилегающих друг к другу мелких гранулярных клеток [19]. Гранулярные нейроны островков Калеха имеют слабо развитые дендриты и короткие неветвящиеся аксоны, которые редко проникает за границу островков. Однако аксоны крупных клеток (эфферентные нейроны), расположенные в составе самого большого островка, достигают многих подкорковых образований: стриатума, перегородки, миндалины, гипоталамуса и таламуса. Эти образования являются источниками афферентных волокон к островкам Калеха [6]. Островки Калеха эффективно окрашиваются в срезах мозга с помощью НАДФН-гистохимической реакции на диафоразу [26], известного маркера нейронной синтазы оксида азота (СОА). Особенно интенсивному окрашиванию подвергаются гранулярные клетки, которые тесно окружают артериолы, проникающие через островки Калеха. Эти данные свидетельствуют о том, что СОА-содержащие нейроны островков Калеха могут влиять на кровоснабжение базальных структур переднего мозга и, таким образом, модулировать их ответоспособность. Имеются данные об участии островков Калеха в реализации сердечно-сосудистых рефлексов [1].

Применение иммуногистохимического метода выявления белка ц-Фос — продукта активации раннего гена *c-fos*, — позволило выявить усиление нейронной активности в центрах сердечно-сосудистой регуляции при развитии мышечного утомления, которое сопровождалось изменениями гемодинамики [14]. Многие Фос-иммунореактивные (Фос-ир) нейроны в этих центрах проявляли НАДФН-диафоразную (НАДФН-д) активность. Увеличение нейронной активности в отдельных структурах мозга сопряжено с модуляцией в них скорости кровотока как в норме, так и при патологических состояниях [8]. С помощью позитронно-эмиссионной томографии показано, что утомление скелетных мышц, во время которого активируются мышечные ноцицепторы [3], сопровождается изменением скорости кровотока во многих церебральных центрах связанных с формированием мотивационно-аффективных реакций [12].

Можно предполагать, что поступление афферентных болевых сигналов от утомленных мышц в мозг может приводить также к сопряженной активации нейронов островков Калеха и окружающих лимбических структур основания переднего мозга. В данной работе приведены результаты исследования интенсивности *c-fos* экспрессии в нейронных центрах основания переднего мозга, после унилатерального мышечного сокращения дорсальных мышц шеи крысы. Особое внимание было уделено изучению распределения Фос иммунореактивности в островках Калеха, количественной ее оценке, а также морфологической ассоциации островков Калеха с кровеносными сосудами в основании переднего мозга в норме и после развития мышечного утомления.

## Материалы и методы

### *Экспериментальные группы и стимуляционный протокол*

В эксперименте было использовано 3 группы крыс-самцов линии Вистар массой 250—300 г (Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАНУ):

- группа 1 — контрольная (интактная) (n = 4);
- группа 2 — контрольная (с псевдостимуляцией), в которой животным были введены электроды в мышцы шеи, но электрическая стимуляция не проводилась (n = 4);
- группа 3 — экспериментальная, в которой животным проводилась унилатеральная электрическая стимуляция мышц шеи (*m. trapezius* и *m. splenius*) (n = 4).

Все экспериментальные процедуры были выполнены согласно European Communities Council Directive от 24 ноября 1986 г. (86/609/EEC).

Перед операцией крыс анестезировали хлоралгидратом (Sigma, США, 420 мг/кг, внутрибрюшинно). Чтобы минимизировать движения мышц во время стимуляции, голову и переднюю правую конечность животных закрепляли на платформе. Для раздражения мышц использовали три серебряных хлорированных электрода диаметром 0,15 мм, которые вводили с помощью инъекционных игл на глубину 2 мм. Расстояние между электродами составляло 5 мм. Стимуляция осуществлялась импульсами прямоугольной формы (0,2 мс) с частотой 100 Гц. Один сеанс стимуляции состоял из периода раздражения длительностью 500 мс и периода отдыха такой же длительности. Было использовано тридцать стимуляционных сеансов, каждый из которых состоял из 40 с стимуляции и 20 с периода отдыха. Раздражение проводилось с силой тока 1,5—2 мА. При таких паттернах раздражения мышц не происходила активация ноцицептивных мышечных афферентов групп III и IV [16]. В предварительных экспериментах мы производили тестирование эффективности утомления стимулируемых мышц и нашли, что при данном типе стимуляции сила *m. trapezius* и *m. splenius* падала до 30% в сравнении с начальной силой сокращения (не иллюстрировано).

### *Перфузия*

Крыс 1-й, 2-й (через 2 ч после введения электродов) и 3-й групп (через 2 ч после стимуляции) под глубоким наркозом (пентобарбитал натрия 90 мг/кг, Sigma, США, внутрибрюшинно) перфузировали интракардиально через восходящую аорту сначала солевым фосфатным буфером (СФБ), который содержал 0,2% нитрита натрия и 25 000 ед/л гепарина. Перфузию продолжали 4%-ным параформальдегидом, растворенным в 0,1 моль/л ФБ (pH 7,3). Головной мозг каждого животного быстро выделяли и дополнительно фиксировали на протяжении 12 ч, а потом с целью криопротекции, выдерживали 48 ч при 4°С в 30%-ном растворе сахарозы, который готовился на ФБ. На замораживающем микротоме были изготовлены срезы толщиной 40 мкм. Срезы собирали в лунки с СФБ для дальнейшего иммуногистохимического и гистохимического окрашивания.

### *Фос иммуногистохимия*

Выявление Фос-ир ядер (меченых нейронов) проводили при помощи стандартной авидин-биотин-пероксидазной методики с использованием поликлональных кроличьих антител, направленных против ядерного белка ц-Фос (Oncogene Research, Ab-5, США и коммерческий набор ABC; Vector, PK 4001, США) [10, 18]. Подсчет Фос-ир ядер нейронов в структурах головного мозга проводился под микроскопом, а их локализация определялась по атласу [17]. Меченые нейроны идентифицировали по темно-коричневой окраске их ядер.

### *НАДФН-диафоразная гистохимия*

Для выявления НАДФН-д (+) нейронов, срезы выдерживали 1 ч при 37°С в 0,1 моль/л ФБ (pH 7,3), который содержал 0,3% детергента Triton X-100, 0,2 мг/мл нитроголубого тетразолия и 0,5 мг/мл редуцированного β-НАДФН (Sigma, США) [26]. НАДФН-д (+) нейроны идентифицировали в срезах мозга по голубой окраске их цитоплазмы и отростков.

### *Статистика*

Количество Фос-ир и НАДФН-д (+) нейронов подсчитывалось в островках Калеха (ICj) и большом островке Калеха (ICjM), прилежащем ядре (Acb), в вентральном палидуме (VP) и боковой перегородке (LS) на уровнях от +2,7 до -0,4 мм [17]. Чтобы получить среднее количество ±стандартная ошибка среднего Фос-ир и НАДФН-д (+) нейронов в срезе мозга, использовали около 8—12 срезов с двойным окрашиванием от исследуемых уровней головного мозга каждого животного. Сравнивали средние количества меченых клеток в различных структурах в срезах мозга при помощи двухпараметрического статистического дисперсионного анализа вариаций (ANOVA) и дополнительно Newman-Keuls' post hoc анализа. Разница считалась достоверной при $p<0,05$.

## Результаты

Островки Калеха легко идентифицировались в срезах мозга в обонятельном бугорке (Tu) благодаря плотным скоплениям NO-генерирующих нейронов, цитоплазма которых эффективно окрашивалась на НАДФН-д в голубой цвет. Они выявлялись в срезах мозга на уровнях от +2,7 до -0,4 мм от брегмы [17]. Необходимо отметить, что многие островки локализовались в непосредственной близости от вентральной поверхности переднего мозга. Характерно, что островки Калеха окружали немногочисленные, мультиполярные, интенсивно окрашенные нейроны диаметром 15—25 мкм, дендриты которых часто прослеживались до границ островков.

### *Экспрессия c-fos в структурах основания переднего мозга в контроле*

У крыс 1-й группы базовый уровень *c-fos* экспрессии в островках Калеха на обеих сторонах мозга (рис. 1, 4) был очень низким (5—30 Фос-ир нейронов на срез, толщиной 40 мкм), а в прилежащем ядре, вентральном палидуме и боковой перегородке их число составляло 5—85 меченых клеток. Максимальный уровень Фос иммунореактивности в островках Калеха наблюдался на уровне +1,7/+1,6 мм, а минимальный — на уровне +2,7 мм. В соседних лимбических структурах основания переднего мозга максимальная Фос иммунореактивность регистрировалась в прилежащем ядре также на уровне +1,7/+1,6 мм, а минимальная — в вентральном палидуме на уровне +1,2/+0,7 мм (рис. 4). В противоположность животным 1-й группы у животных 2-й группы (с унилатеральной псевдостимуляцией мышц шеи) было обнаружено заметное увеличение числа Фос-ир нейронов в островках Калеха (>450 Фос-ир клеток) на уровне +0,48/+0,2 мм и в боковой перегородке (>160 Фос-ир клеток) на уровне +1,2/+0,7 мм. Однако в прилежащем ядре и вентральном палидуме наблюдалось снижение иммунореактивности по сравнению с нормой (<25 и <5 Фос-ир клеток) на уровне +1,2/+0,7 мм соответственно (рис. 4).

### *Усталостно-вызванная экспрессия c-fos в структурах основания переднего мозга*

В случае односторонней усталостной стимуляции дорсальных мышц шеи (3-я группа, экспериментальная), количество Фос-ир нейронов в структурах основания переднего мозга резко возрастало. Значительно изменялись паттерны распределения меченых нейронов в ростро-каудальном и медиолатеральном направлениях в ост-

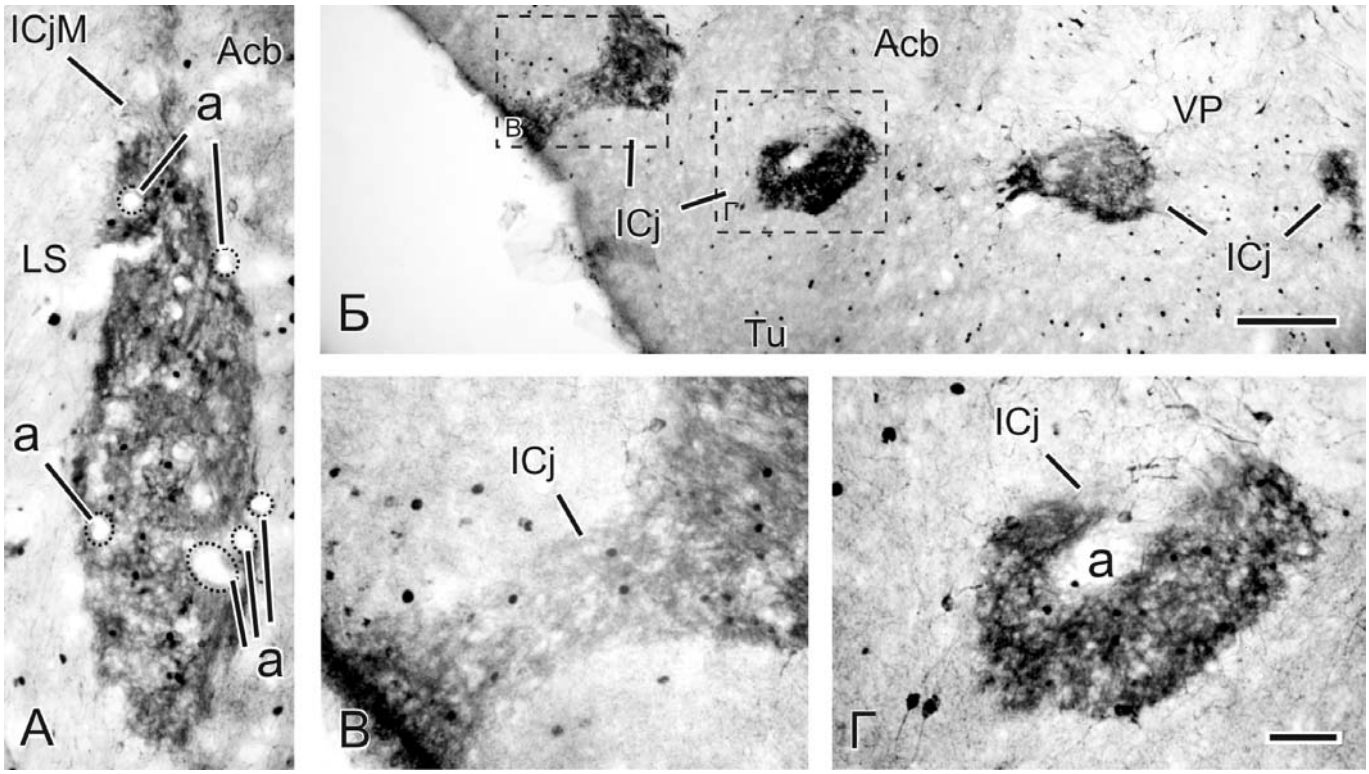



Рис. 1. *c-fos* экспрессия и НАДФН-диафоразная реактивность в островках Калеха в правой половине (ипсилатерально) переднего мозга у крысы в норме: А — большой островок Калеха (ICjM), который граничит с частью боковой перегородки (LS) и прилежащим ядром (Acb) на уровне +1,2 мм (ростральнее брегмы), по атласу [17]. Отмечается незначительное число Фос иммунореактивных (NO-генерирующих) нейронов в дорсальной половине ядра; Б — прямые контакты нейронов медиальных островков Калеха (ICj) с вентральной (субпиальной) поверхностью мозга и артериолами (а) в области обонятельного бугорка (Tu) и вентрального палидума (VP) на уровне +1,7 мм (ростральнее брегмы); В, Г — редкие меченые нейроны в ICj при большом увеличении (зоны локализации меченых ядер в структурах обозначены пунктирными линиями на А). Наблюдаются среднего размера НАДФН-д позитивные мультиполярные нейроны, рассеянные вокруг островков. Масштабная линия на Б — 200 мкм, на Г (А, В) — 50 мкм

ровках Калеха и прилежащем ядре, в меньшей степени — в боковой перегородке и вентральном палидуме Необходимо подчеркнуть, что основное количество Фос-ир нейронов (95%) локализовалось в трех медиальных островках на каждой половине мозга, а зоны плотного скопления меченых ядер были расположены вблизи вентральной поверхности переднего мозга (рис. 2, 3). Интенсивность *c-fos* экспрессии в островках Калеха в различных группах животных соотносилась в следующем порядке: контроль 1 (норма) < контроль 2 (псевдостимуляция) < усталостная стимуляция (рис. 4). Существенное увеличение среднего числа Фос-ир нейронов было обнаружено как в ипсилатеральных (1211,89±175,19) так и контралатеральных (1756±162,37) островках на ростральном уровне (+2,2 мм от брегмы). В каудальных участках островков Калеха количество меченых клеток снижалось на ипси- и контралатеральной стороне, и на уровне -0,26/-0,4 мм от брегмы оно составляло 85±19,9 и 91,2±14,3 нейронов соответственно. Необходимо отметить, что в большом островке Калеха регистрировалась также высокая Фос иммунореактивность (рис. 2 А, Б). Среднее число Фос-ир нейронов на срез было 162,4±12,7 и 343,8±24,4 на ипси- и контралатеральной стороне соответственно. В соседних структурах основания переднего мозга наиболее высокий уровень *c-fos* экспрессии (237±48,8 нейронов) отмечался в контралатеральном прилежащем ядре на уровне +1,2/+0,7 мм. В вентральном палидуме и боковой перегородке количество Фос-ир нейронов в данной группе животных также увеличивалось и достигало 222±16,4 и 79,2±11,8 меченых клеток соответственно (рис. 4).

### *Ассоциация НАДФН-диафоразо-реактивных нейронов с церебральными микрососудами*

Гранулярные клетки островков Калеха представляют собой мелкие (около 5 мкм в диаметре) округлые НАДФН-д позитивные нейроны, плотные скопления которых и формируют специфические колонки, которые тянутся в ростракаудальном направлении в вентральной части переднего мозга. Островки имеют самые тесные структурные ассоциации с нейронами обонятельного бугорка и вентрального палидума, а также с артериями (>200 мкм в диаметре) и артериолами ( 100 мкм в диаметре), которые прослеживаются в области обонятельного бугорка. Во фронтальных срезах переднего мозга можно было часто наблюдать, что островки Калеха пронизывают тонкие кровеносные сосуды (артериолы). Эти островки локализованы, главным образом, в субпиальной области и часто полностью окружают начальные участки входящих в мозг сосудов (рис. 1Б, Г и 2 Б, В, Ж). Нами обнаружена также тесная структурная ассоциация НАДФН-д позитивных нейронов большого островка Калеха с более мелкими сосудами (10—50 мкм в диаметре) в прилежащем ядре и боковой перегородке (рис. 2 А, Б).

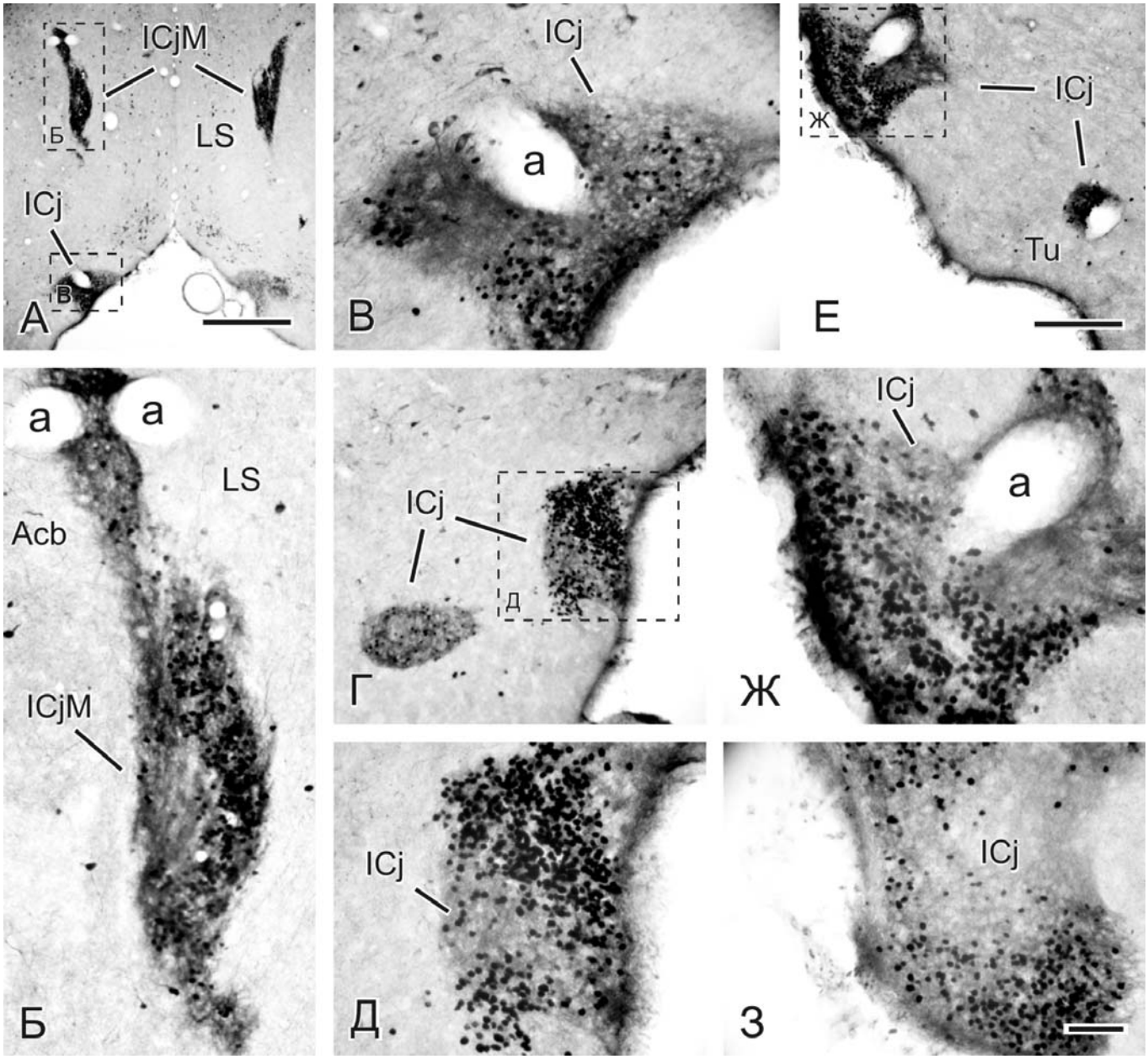



Рис. 2. *c-fos* экспрессия и НАДФН-диафоразная реактивность в островках Калеха после 30 мин односторонней (справа) усталостной стимуляции мышц шеи у крысы: А — наблюдается интенсивная *c-fos* экспрессия в островке Калеха (ICj) и больших островах Калеха (ICjM) на обеих сторонах мозга; Б, В — контралатерально, при большом увеличении на уровне +1,2 мм (ростральнее брегмы), по атласу [17]; Г, Д и Е, Ж — *c-fos* экспрессия на уровне +1,7 мм в контралатеральных и ипсилатеральных ICj соответственно; З — на уровне +2,2 мм (ипсилатерально). Видны прямые контакты отдельных Фос-иммунореактивных клеток с пронизывающими островки артериолами (а), и вентральной (субпиальной) поверхностью мозга, что хорошо просматривается при большом увеличении (зоны локализации меченых ядер обозначены пунктирными линиями на А, Е и Г при малом увеличении). Acb — прилежащее ядро; LS — боковая перегородка. Масштабная линия на А — 500 мкм, на Е (Г) — 200 мкм, на З (Б, В, Д, Ж) — 50 мкм

**Обсуждение**

Применение иммуногистохимического метода для выявления белка ц-Фос, показало, что продолжительное сокращение дорсальных мышц шеи (усталостная стимуляция) может инициировать нейронную активность в ряде близко расположенных структур основания переднего мозга: островках Калеха, боковой перегородке, прилежащем ядре и вентральном палидуме. Наиболее выраженная Фос иммунореактивность была обнаружена в островках Калеха. Это свидетельствует о том, что среди структур основания переднего мозга, островки Калеха являются одними из важных реципиентов мышечных ноцицептивных сигналов на надсегментарном уровне. Базовая *c-fos* экспрессия в островках Калеха вызывается, в основном, под влиянием глютаматергических проекций парабрахиальных ядер, дофаминовых входов от черной субстанции, вентральной тегментальной области и прямого обонятельного входа [20, 24]. Электрическая стимуляция парабрахиальных ядер [13] или вентральной тегментальной области [4] приводила к значительному увеличению Фос иммунореактивности в островках Калеха, а разрушение мезолимбической дофаминергической системы снижало

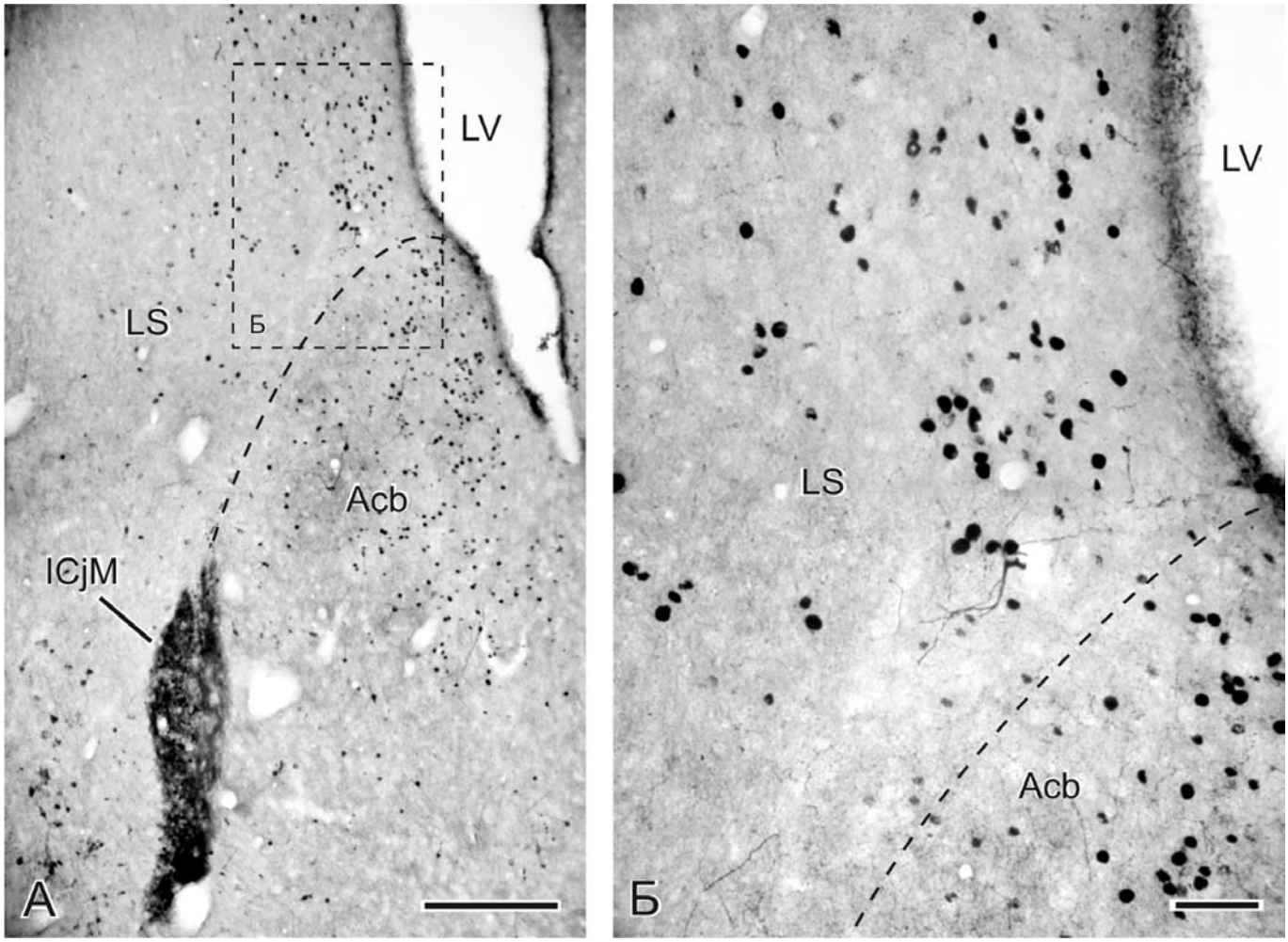



Рис. 3. *c-fos* экспрессия в лимбических структурах мозга после 30 мин односторонней (справа) усталостной стимуляции мышц шеи у крысы: А — *c-fos* экспрессия в прилежащем ядре (Acb), боковой перегородке (LS) и большом островке Калеха (ICjM) на ипсилатеральной стороне мозга; Б — наблюдается огромное количество меченых ядер нейронов, которые локализуются в дорсальной области Acb и LS около правого латерального желудочка (LV) при большом увеличении на уровне +1,2 мм (ростральнее брегмы), по атласу [17] (зона локализации меченых ядер в структурах мозга обозначена пунктирными линиями на А). Масштабная линия на А — 200 мкм, на Б — 50 мкм

*c-fos* экспрессию в этой структуре [14, 22]. Островки Калеха, боковая перегородка, прилежащее ядро и вентральный палидум находятся под сильным дофаминергическим контролем [4]. Известно, что эти образования переднего мозга содержат значительную популяцию ГАМКергических нейронов [11, 21, 30] и проявляют выраженную активность в ответ на стимулы, которые вызывают эйфорическое состояние (пищевое, половое или склоняющее к злоупотреблению наркотиками). Эфферентные тормозящие влияния в указанных структурах играют важную роль в контроле возбудимости нейронов различных областей мозга и направлены на нормализацию (увеличение или снижение) частоты или синхронизацию импульсной активности в ряде структур мозга [2].

Необходимо отметить, что по сравнению с соседними структурами и ядрами миндалевидного комплекса, почти все нейроны островков Калеха являются НАДФН-д/СОА реактивными [15]. Установлено, что NO, экзогенный НАДФ или нитропруссид натрия (донор оксида азота) [29], увеличивают кровоток, однако при блокаде нейронной NOS происходит ослабление кровотока в мозге [28]. Указанные фенотипические особенности нейронов островков Калеха, а также сосудорасширяющие свойства NO могут быть доказательством участия СОА-содержащих нейронов островков Калеха в механизмах трансформации нейронного сигнала в NO и последующий сосудистый ответ, направленный на согласование интенсивности нейронной активности и скорости кровотока в лимбических структурах основания переднего мозга. Отсутствие холинергических нейронов [23] в островках Калеха увеличивает роль активности СОА-содержащих нейронов островков Калеха в регуляции тонуса проходящих через эти структуры сосудов [15]. Характерно, что NO, освобождаемый из нейронов островков Калеха, слабо диффундирует в окружающие структуры [25]. Локальное влияние NO в островках Калеха отражает особенности организации гранулярных нейронов, аксоны и дендриты которых ветвятся только в пределах островков Калеха, а также такими свойствами самого NO, как ограниченное его распространение в нервной ткани и короткое время жизни молекулы (до нескольких секунд) [7]. Отсутствие эфферентных проекций гранулярных NO-генерирующих нейронов, а также

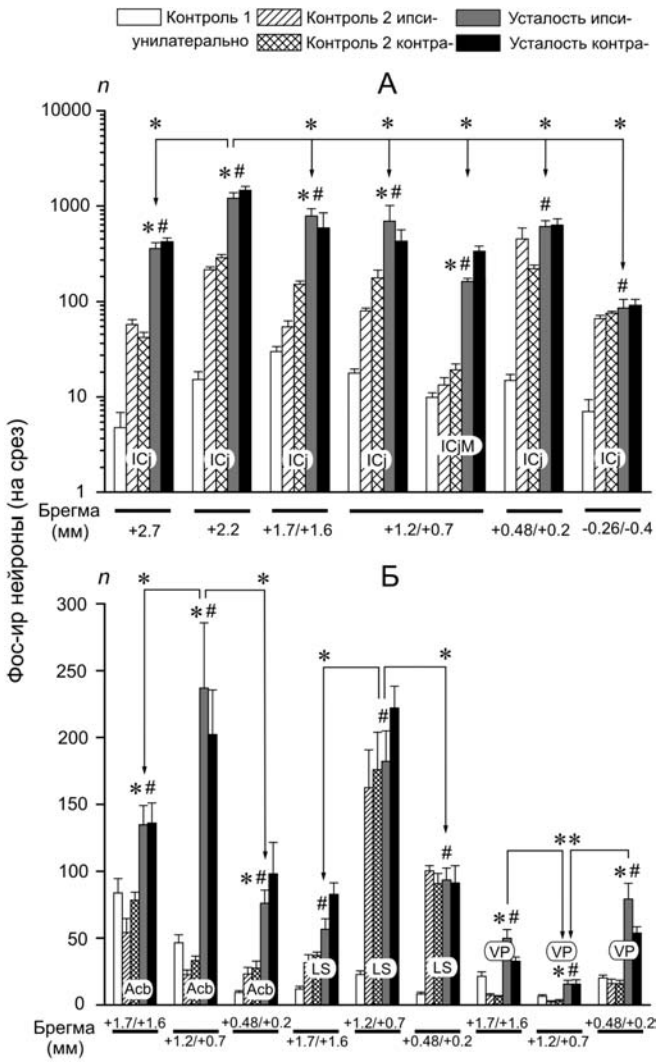



Рис. 4. Гистограмма распределения среднего числа Фос-иммунореактивных (Фос-ир) нейронов на фронтальных уровнях мозга (от +2,7 до -0,4 мм ростральнее и каудальнее брегмы, по атласу [17]) у крыс в контроле, после односторонней псевдостимуляции или усталостной стимуляции мышц шеи: А — в островках Калеха (ICj) и большом островке Калеха (ICjM); Б — лимбических структурах переднего мозга: прилежащем ядре (Acb), боковой перегородке (LS) и вентральном палидуме (VP). Среднее количество (*n*) ±стандартная ошибка среднего меченых клеток определялась на ипси- и контралатеральной стороне мозга у животных трех групп (n = 4 в каждой группе). Ось ординат на рис. А представлена в логарифмическом масштабе. Звездочки, расположенные над стрелочками, указывают на достоверность разницы числа Фос-ир клеток в отдельной структуре (ипсилатерально) между различными уровнями мозга ($p<0,05$). Звездочки, расположенные над колонками, указывают на достоверность разницы числа Фос-ир клеток в структуре на данном уровне (ипсилатерально) между группами животных с усталостной стимуляцией и псевдостимуляцией ($p<0,05$). Знак # над колонками указывает на достоверность разницы Фос-ир клеток в структуре на данном уровне (ипсилатерально) между группами животных с усталостной стимуляцией и контролем ($p<0,01$)

значительные скопления их вблизи сосудов предполагают, что действие NO сигнала направлено, главным образом, на регуляцию тонуса сосудов в островках Калеха. Основными мишенями для сосудов, пронизывающих островки Калеха, являются боковая перегородка, прилежащее ядро и вентральный палидум [15]. Заметное усиление Фос иммунореактивности в прилежащем ядре, боковой перегородке и вентральном палидуме указывает на то, что эти структуры также эффективно активируются ноцицептивными сигналами скелетных мышц шеи. Можно полагать, что активация этих центров переднего мозга необходима для формирования супраспинального компонента мышечной боли. Как известно, утомление скелетных мышц всегда сопровождается мышечным прессорным рефлексом или увеличением системного артериального давления и частоты сердечных сокращений [27]. Установлено, что такая реакция инициируется влияниями мышечных ноцицепторов, а в ее развитии большую роль играют вентролатеральная область продолговатого мозга и гипоталамус. Можно полагать, что NO сигналы, генерируемые островками Калеха при мышечных сокращениях, могут участвовать в регуляции кардиоваскулярных рефлексов. Стимуляция островков Калеха глютаматом вызывает снижение уровня системного артериального давления и частоты сердечных сокращений [1]. Кроме того, нейроны островков Калеха эффективно реагируют на изменения не только уровня артериального давления, но и объема крови [5]. Однако нисходящие нейронные пути, участвующие в реализации влияний островков Калеха на системное кровообращение, пока не установлены.

## Заключение

Изучение *c-fos* экспрессии в структурах основания переднего мозга после усталостного сокращения дорсальных мышц шеи показало, что генерация нейронной активности в боковой перегородке, прилежащем ядре и вентральном палидуме сопровождается интенсивной активностью НАДФН-д/СОА-содержащих нейронов островков Калеха. Можно предполагать, что генерация NO в островках Калеха и изменение тонуса сосудов обеспечивают согласование интенсивности ответов нейронов и кровоснабжения структур основания мозга в период поступления в ЦНС мышечной ноцицептивной информации и развития мышечного прессорного рефлекса.

## Список литературы

1. Calaresu F.R., Zhang J., Chitravanshi V.C., McKitrick D.J. Cardiovascular and single unit responses elicited by stimulation of the islands of Calleja and by changes in arterial pressure // Brain Res. — 1994. — Vol. 655. — P. 45—50.

2. Colom L.V. Septal networks: relevance to theta rhythm, epilepsy and Alzheimer's disease // J. Neurochem. — 2006. — Vol. 96. — P. 609—623.

3. Darques J.L., Jammes Y. Fatigue-induced changes in group IV muscle afferent activity: differences between high- and low-frequency electrically induced fatigues // Brain Res. — 1997. — Vol. 750. — P. 147—154.

4. Dilts R.P. Jr., Helton T.E., McGinty J.F. Selective induction of Fos and FRA immunoreactivity within the mesolimbic and mesostriatal dopamine terminal fields // Synapse. — 1993. — Vol. 13. — P. 251—263.

5. Dun N.J., Dun S.L., Shen E. et al. *c-fos* expression as a marker of central cardiovascular neurons // Biol. Signals. — 1995. — Vol. 4. — P. 117—123.

6. Fallon J.H. The islands of Calleja complex of rat basal forebrain II: connections of medium and large sized cells // Brain Res. Bull. — 1983. — Vol. 10. — P. 775—793.

7. Garthwaite J. Dynamics of cellular NO-cGMP signaling // Front. Biosci. — 2005. — Vol. 10. — P. 1868—1880.

8. Girouard H., Iadecola C.J. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease // Appl. Physiol. — 2006. — Vol. 100. — P. 328—335.

9. Govsa F., Kayalioglu G. Relationship between nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-diaphorase-reactive neurons and blood vessels in basal ganglia // Neuroscience. — 1999. — Vol. 93. — P. 1335—1337.

10. Hsu S.-M., Raine L. Fanger H. Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabelled antibody (PAP) procedures // J. Histochem. Cytochem. — 1981. — Vol. 29. — P. 577—580.

11. Kohler C., Chan-Palay V. Distribution of gamma aminobutyric acid containing neurons and terminals in the septal area. An immunohistochemical study using antibodies to glutamic acid decarboxylase in the rat brain // Anat. Embryol. — 1983. — Vol. 167. — P. 53—65.

12. Korotkov A., Radovanovic S., Ljubisavljevic M. et al. Comparison of brain activation after sustained non-fatiguing and fatiguing muscle contraction: a positron emission tomography study // Exp. Brain Res. — 2005. — Vol. 163. — P. 65—74.

13. Krukoff T.L., Morton T.L., Harris K.H., Jhamandas J.H. Expression of *c-fos* protein in rat brain elicited by electrical stimulation of the pontine parabrachial nucleus // J. Neurosci. — 1992. — Vol. 12. — P. 3582—3590.

14. Maisky V.A., Oleshko N.N., Bazilyuk O.V. et al. Fos and nitric oxide synthase in rat brain with chronic mesostriatal dopamine deficiency: effects of nitroglycerin and hypoxia // Parkinsonism Relat. Disord. — 2002. — Vol. 8. — P. 261—270.

15. Meyer G., Gonzalez-Hernandez T., Galindo-Mireles D. et al. NADPH-d activity in the islands of Calleja: a regulatory system of blood flow to the ventral striatum/pallidum? // Neuroreport. — 1994. — Vol. 5. — P. 1281—1284.

16. Nogushi E., Ohsawa H., Kobayashi S. et al. The effect of electro-acupuncture stimulation on the muscle blood flow of the hindlimb in anaesthetised rats // J. Auton. Nerv. Syst. — 1999. — Vol. 75. — P. 78—86.

17. Paxinos G., Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. — San Diego: Acad. Press, 1997.

18. Pilyavskii A.I., Maznychenko A.V., Maisky V.A. et al. Capsaicin-induced effects on *c-fos* expression and NADPH-diaphorase activity in the feline spinal cord // Eur. J. Pharmacol. — 2005. — Vol. 521. — P. 70—78.

19. Ribak C.E., Fallon J.H. The island of Calleja complex of rat basal forebrain. I. Light and electron microscopic observations // J. Comp. Neurol. — 1982. — Vol. 205. — P. 207—218.

20. Ridray S., Griffon N., Mignon V. et al. Coexpression of dopamine D1 and D3 receptors in islands of Calleja and shell of nucleus accumbens of the rat: opposite and synergistic functional interactions // Eur. J. Neurosci. — 1998. — Vol. 10. — P. 1676—1686.

21. Riedel A., Hartig W., Fritschy J.M. et al. Comparison of the rat dorsal and ventral striatopallidal system. A study using the GABA(A)-receptor alpha1-subunit and parvalbumin immunolabeling // Exp. Brain Res. — 1998. — Vol. 121. — P. 215—221.

22. Shapoval M.V. The suppression of c-fos protein expression in the islands of Calleja in damage to the mesostriatal dopaminergic system of the brain // Fiziol. Zh. — 1999. — Vol. 45. — P. 92—98.

23. Sugaya K., McKinney M. Nitric oxide synthase gene expression in cholinergic neurons in the rat brain examined by combined immunocytochemistry and in situ hybridization histochemistry // Brain Res. Mol. Brain Res. — 1994. — Vol. 23. — P. 111—125.

24. Talbot K., Woolf N.J., Butcher L.L. Feline islands of Calleja complex: I. Cytoarchitectural organization and comparative anatomy // J. Comp. Neurol. — 1988. — Vol. 275. — P. 553—579.

25. de Vente J., Hopkins D.A., Markerink-van Ittersum M., Steinbusch H.W. Nitric oxide-mediated cGMP production in the islands of Calleja in the rat // Brain Res. — 1998. — Vol. 789. — P. 175—178.

26. Vincent S.R., Kimura H. Histochemical mapping of nitric oxide synthase in the rat brain // Neuroscience. — 1992. — Vol. 46. — P. 755—784.

27. Wilson L.B., Engbretson J., Crews A.D. Pressor reflex evoked by static muscle contraction: role of nitric oxide in the dorsal horn // Am. J. Physiol. — 1999. — Vol. 276. — P. R1639—1646.

28. Yang G., Zhang Y., Ross M.E., Iadecola C. Attenuation of activity-induced increases in cerebellar blood flow in mice lacking neuronal nitric oxide synthase // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2003. — Vol. 285. — P. H298—304.

29. Zhang F., Iadecola C. Nitroprusside improves blood flow and reduces brain damage after focal ischemia // Neuroreport. — 1993. — Vol. 4. — P. 559—562.

30. Zhou L., Furuta T., Kaneko T. Chemical organization of projection neurons in the rat accumbens nucleus and olfactory tubercle // Neuroscience. — 2003. — Vol. 120. — P. 783—798.

## *Expression of c-fos in the islands of Calleja and adjoining centers of the brain following fatiguing stimulation of the dorsal neck muscles in the rat*

**Pilyavskii A.I., Vlasenko O.V., Maznychenko A.V., Maisky V.A.**

O.O. Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv
Pirogov Vinnitsya National Medical University, Vinnitsya, Ukraine

*Dorsal neck muscle fatigue-related c-fos expression was studied in the Calleja islands (ICjs), nucleus accumbens (Acb), lateral septum (LS) and ventral pallidum (VP) in rats. The distribution of c-fos expression as a marker of neuronal activation and NADPH-diaphorase reactivity were examined in anaesthetized rats after fatigue induced by intermittent high-rate (100 Hz) electrical stimulation of the dorsal neck muscles (m. trapezius and m. splenius). In comparison to control, muscle fatigue was accompanied by increased c-fos expression in all studied structures. The number of Fos-immunoreactive neurons was raised in the ICjs to 1456±162.7, in Acb: 237±48.8, in LS: 222±16.4 and in VP: 79.2±11.8 units per 40 μm-thick section. In the ICjs, c-fos expression was predominantly found in NADPH-diaphorase-reactive (NO-generating) neurons. These neurons within subpial area closely surround arterioles which traversing the VP, Acb and LS. The increase in c-fos expression in NADPH-d-reactive neurons in the ICjs suggest their possible participation in the regulation of the tone of blood vessels that pass to adjoined basal structures of telencephalon and septum. These structures could be involved into generation of supraspinal component of the pain that is induced by the muscle nociceptive signals.*

***Key words**: muscle fatigue, c-fos expression, nitric oxide, islands of Calleja, rats*

# *Сравнительное изучение эффектов кортексина и церебролизина при их введении в желудочки мозга**

**ШАБАНОВ П.Д., ЛЕБЕДЕВ А.А., СТЕЦЕНКО В.П., ЛАВРОВ Н.В., МАРКОВ С.В., ВОЕЙКОВ И.В.**

Кафедра фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

*У крыс Вистар изучали сравнительные центральные эффекты полипептидных препаратов кортексина и церебролизина при их введении в боковой желудочек мозга в дозах 1 мкг, 10 мкг и 100 мкг. Оба препарата оказывали умеренное психоактивирующее действие, причем по выраженности эффектов кортексин превышал церебролизин. Это прослежено во всех использованных тестах: «открытом поле», приподнятом крестообразном лабиринте, «интрудер—резидент», самостимуляции латерального гипоталамуса. Сделан вывод о сходстве центральных эффектов кортексина и церебролизина при большей активности кортексина.*

***Ключевые слова:*** *нейропептиды, кортексин, церебролизин, центральные эффекты, крысы*

## Введение

Тканеспецифические биогенные стимуляторы получают из разных тканей и органов, в частности, из хрящевой ткани (структум, румалон, артепарон), ткани предстательной железы (раверон), головного мозга (церебролизин, церебролизат, кортексин), тимуса (тималин, тактивин), костной ткани (остеогенон) и т.д. Для этих препаратов характерно общее и относительно специфическое действие преимущественно на те органы, из которых они получены. Общее действие этих препаратов заключается в неспецифической активации обмена веществ. Таким же общеактивирующим действием обладают и некоторые тканенеспецифические препараты, получаемые из крови (солкосерил, актовегин), стекловидного тела, плаценты. Тканеспецифические стимуляторы применяют для активации обмена веществ в отдельных органах и тканях, например, препараты из хрящевой ткани используют при остеохондрозе, церебролизин и ему подобные препараты — в постинсультном периоде, при лечении травм головного мозга, тималин, тактивин — для повышения иммунитета и т.д.

Кортексин — полипептидный препарат, выделенный из коры головного мозга крупного рогатого скота и свиней, и созданный на основе современных фармацевтических технологий [9, 10, 16]. Производство кортексина полностью исключает возможность присутствия в нем прионовых белков, жизнеспособных вирусов и протоонкогенов. Кортексин, как правило, не оказывает побочного действия и не имеет противопоказаний к применению. Характерные свойства кортексина — отсутствие токсичности, аллергенности, иммуногенности, канцерогенности и тератогенности. Эффективность кортексина проявляется как при монотерапии, так и в сочетании с традиционными, стандартизированными методами лечения.

Кортексин обладает тканеспецифическим, регуляторным и восстановительным действием на кору головного мозга, и содержит низкомолекулярные активные нейропептиды, молекулярная масса которых не превышает 10 кДа, позволяя проникать через гематоэнцефалический барьер. Основное тканеспецифическое свойство препарата проявляется нейропротекторным, нейромодулирующим, ноотропным и противосудорожным действием [5, 9, 10]. Препарат повышает эффективность энергетического метаболизма нейронов, улучшает внутриклеточный синтез белка, регулирует процессы метаболизма нейромедиаторов и перекисного окисления в коре головного мозга, зрительном нерве и нейронах сетчатки, стабилизирует мозговой кровоток, препятствует образованию избыточного количества свободных радикалов и ослабляет нейротоксическое действие возбуждающих аминокислот [3, 6, 12].

Сходным действием обладает и церебролизин. Данный препарат представляет собой концентрат, содержащий низкомолекулярные биологические активные нейропептиды, молекулярная масса которых также не превышает 10 кДа. Препарат обладает органоспецифическим мультимодальным действием на головной мозг, что проявляется в способности церебролизина к метаболической регуляции, функциональной нейромодуляции и нейротрофической активности, к оказанию нейропротекторного действия. Церебролизин рассматривают как ноотропный пептидергический препарат с доказанной нейронспецифической нейротрофической активностью, аналогичной действию естественных факторов нейронального роста, но проявляющейся в отличие от них в условиях периферического введения. Церебролизин стимулирует формирование синапсов, спрутинг дендритов и предотвращает активацию клеток микроглии и индукцию астроглиоза [13].

Таким образом, на примере полипептидных препаратов кортексина и церебролизина можно констатировать их высокую фармакологическую и клиническую эффективность. К сожалению, в отечественной медицине, в частности неврологии, имеется определенный крен в сторону использования зарубежных органопрепаратов, например, церебролизина, который получают из цельного мозга. Это происходит в силу сложившихся исторических традиций, поскольку до 1990-х годов в России отсутствовали собственные препараты аналогичного действия. Данное исследование ставит целью в экспериментальных условиях сравнить действие кортексина и церебролизина. Объективизированное исследование на животных всегда помогает разобраться, насколько эффективны препараты с точки зрения фармакологической, а она в значительной степени отражает возможность использования препаратов в практической деятельности медицины.

* Поддержан грантом РФФИ №04-04-49672

## Методы исследования

Опыты выполнены на 144 крысах-самцах Вистар массой 200—220 г, выращенных в группе по 5 особей. Животных содержали в однополых группах в стандартных пластмассовых клетках в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света 8.00—20.00 при температуре 22±2°С. Все поведенческие опыты проводили на половозрелых животных в возрасте 90—100 дней в осенне-зимний период.

### *Исследование поведения крыс в «открытом поле»*

Свободную двигательную активность животных исследовали в тесте «открытого поля» [17, 18], представляющего собой круглую площадку диаметром 80 см с 16-ю отверстиями (норками) диаметром 3 см каждое. 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 50х10 см и двух закрытых рукавов 50х10 см с отрытым верхом, расположенных перпендикулярно один к другому [17]. 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 выглядываний из закрытых рукавов. Продолжительность теста составляла 5 мин.

### *Изучение агрессии в тесте «интрудер—резидент»*

Агрессивность изучали у половозрелых крыс самцов в тесте «интрудер—резидент» в соответствии с описанием этологического атласа [18]. Смысл методики состоит в том, что к крупному самцу, находящемуся в клетке (резиденту), подсаживают более мелкое животное (чужака, или интрудера). Регистрировали число поведенческих проявлений агрессивности и защиты, а также общее число поведенческих актов, описывающих взаимоотношение двух особей крыс.

### *Вживление электродов в структуры мозга*

Стереотаксические операции по вживлению электродов в мозг крысам проводили под нембуталовым наркозом (50 мг/кг) с использованием стереотаксического прибора фирмы «Medicor», Венгрия. Билатерально в латеральное гипоталамическое ядро вживляли нихромовые монополярные электроды в стеклянной изоляции (диаметр электрода 0,25 мм, длина оголенного кончика 0,25—0,30 мм, его толщина 0,12 мм) по следующим координатам: АР = 2,5 мм назад от брегмы, SD = 2,0 мм латерально от сагиттального шва, Н = 8,4 мм от поверхности черепа [19]. Индифферентный электрод из нихромовой проволоки закрепляли на черепе животного. Все электроды коммутировались на микроразъеме, который фиксировался на черепе самотвердеющей пластмассой. Поведенческие эксперименты начинали не ранее 10 дней после операции. По окончании всех опытов производили морфологический контроль локализации кончиков электродов с окрашиванием срезов мозга по методу Ниссля.

### *Педальная самостимуляция в камере Скиннера*

Через 10 дней после вживления электродов в мозг крыс обучали нажимать на педаль в камере Скиннера для получения электрического раздражения мозга (прямоугольные импульсы отрицательной полярности, 1 мс, 100 Гц, в течение 0,4 с, пороговые значения тока в режиме «фиксированных пачек»). Частота и длительность нажатий регистрировались автоматически. Анализировали частоту и время каждого нажатия на педаль. На основании этих результатов вычисляли коэффициент «рассогласования» [17], который является удобным дополнительным показателем для оценки действия фармакологических препаратов.

### *Фармакологические вещества, используемые для анализа двигательных и эмоциональных форм поведения*

Исследуемые вещества (кортексин, Герофарм, РФ, и церебролизин, Ebewe Pharma, Австрия) вводили в боковой желудочек мозга через имплантированную в мозг канюлю. Металлические направляющие канюли диаметром 200 мкм вживляли в левый желудочек мозга униполярно согласно следующим координатам: АР = 0,9 мм назад от брегмы, SD = 1,4 мм латерально от сагитального шва, Н = 3,5 мм от поверхности черепа [19]. При внутрижелудочковом введении веществ в направляющие вставляли металлические микроканюли диаметром 100 мкм, кончик которых был на 0,2 мм длиннее направляющей.

С целью изучения центральных эффектов полипептидных препаратов их вводили в боковой желудочек мозга через имплантированные в мозг канюли. Использовали 3 дозировки каждого препарата: 1, 10 и 100 мкг. Выбор доз основывался на предпочтительном использовании указанных доз в поведенческих экспериментах. Вещества растворяли непосредственно перед введением в физиологическом растворе. Все вещества вводили за 5—10 мин до начала опыта. В качестве контроля использовали введение 0,9%-ного раствора хлорида натрия.

### *Статистическая обработка полученных материалов*

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

## Результаты исследования

### *Изучение эффектов кортексина и церебролизина на поведение крыс в «открытом поле»*

Исследование в «открытом поле» дает общее представление о действии веществ, будь то активирующее или угнетающее действие, а также об особенностях этого действия в плане влияния на общую двигательную активность, исследовательскую активность, эмоциональность. Данные этой серии экспериментов представлены в табл. 1.

Видно, что кортексин оказывает умеренный активирующий эффект, проявляющийся в повышении горизонтальной и вертикальной двигательной активности животных, а также умеренное снижение их эмоциональности при введении максимальной дозы (100 мкг). В целом, дозозависимого эффекта при введении кортексина не наблюдали.

Сходные закономерности регистрировали и при введении церебролизина, который умеренно активировал гори-

*Таблица 1*

**Влияние кортексина и церебролизина на поведение крыс в «открытом поле»**

| Показатель | Физиологический раствор (контроль) | 1 мкг | 10 мкг | 100 мкг |
|---|---|---|---|---|
| Кортексин | | | | |
| Число пересеченных квадратов | 15,67±2,02 | 21,33±2,76 | 23,67±3,06* | 20,33±2,63 |
| Стойки | 9,00±1,16 | 12,00±1,56 | 11,33±1,46 | 11,00±1,42 |
| Заглядывание в норки | 10,00±1,33 | 11,67±1,56 | 11,67±1,56 | 11,67±1,56 |
| Груминг | 9,67±1,25 | 11,00±1,42 | 12,00±1,56 | 11,00±1,42 |
| Число болюсов дефекаций | 5,83±0,77 | 4,33±0,57 | 4,00±0,53 | 3,33±0,44* |
| Церебролизин | | | | |
| Число пересеченных квадратов | 14,33±1,90 | 17,33±2,30 | 19,67±2,61* | 17,33±2,30 |
| Стойки | 10,00±1,29 | 10,33±1,34 | 12,00±1,56 | 10,67±1,38 |
| Заглядывание в норки | 10,00±1,29 | 10,00±1,29 | 11,67±1,51 | 11,00±1,42 |
| Груминг | 9,00±1,19 | 10,00±1,33 | 9,67±1,28 | 10,33±1,37 |
| Число болюсов дефекаций | 4,33±0,56 | 3,67±0,47 | 3,33±0,43 | 2,67±0,34* |
| Примечание. * — $p<0,05$ по отношению к контролю | | | | |

*Таблица 2*

**Влияние кортексина и церебролизина на поведение крыс в приподнятом крестообразном лабиринте**

| Показатель | Физиологический раствор (контроль) | 1 мкг | 10 мкг | 100 мкг |
|---|---|---|---|---|
| Кортексин | | | | |
| Время в открытых рукавах, с | 8,33±1,09 | 24,33±3,19* | 9,00±1,18 | 14,00±1,84* |
| Число свешиваний с платформы | 1,00±0,13 | 2,67±0,35* | 1,67±0,22 | 1,67±0,22 |
| Число выглядываний из закрытых рукавов | 0,00±0,00 | 0,00±0,00 | 0,33±0,04 | 0,00±0,00 |
| Церебролизин | | | | |
| Время в открытых рукавах, с | 5,00±0,26 | 4,00±0,52 | 9,00±1,18* | 17,00±2,23* |
| Число свешиваний с платформы | 0,00±0,00 | 0,00±0,00 | 1,00±0,13* | 2,00±0,26* |
| Число выглядываний из закрытых рукавов | 0,00±0,00 | 0,00±0,00 | 0,00±0,00 | 0,50±0,07* |
| Примечание. * — $p<0,05$ по отношению к контролю | | | | |

зонтальную двигательную активность и снижал эмоциональность крыс. Следует отметить, что выраженность эффектов церебролизина была меньше в сравнении с аналогичным действием кортексина. Таким образом, кортексин и церебролизин оказывают умеренное активирующее действие на двигательную и исследовательскую активность крыс при умеренном снижении их эмоциональности.

### *Изучение эффектов кортексина и церебролизина на поведение крыс в приподнятом крестообразном лабиринте*

Тест используется для оценки противотревожных (анксиолитических) или тревожных (анксиогенных) свойств препаратов. Данные этой серии экспериментов представлены в табл. 2.

Из этих данных видно, что кортексин оказывает анксиолитический эффект, что проявляется увеличением нахождения животных в открытых рукавах лабиринта и числа свешивания с его платформы. Наиболее выражен эффект в дозе 1 мкг. С увеличением дозы препарата анксиолитический эффект резко уменьшался. Умеренный анксиолитический эффект также наблюдали и при введении церебролизина. В отличие от кортексина этот эффект ступенчато увеличивался, максимально проявляясь в дозе 100 мкг. В сравнении с кортексином этот эффект был менее выражен. Таким образом, у обоих препаратов обнаружено наличие анксиолитических (противотревожных) свойств, причем по эффективности кортексин превышал церебролизин.

### *Изучение эффектов кортексина и церебролизина на поведение крыс в тесте «интрудер—резидент»*

Тест «интрудер—резидент» используется для оценки агрессивности, противоагрессивного действия, а также влияния на коммуникабельность (общительность). Данные этой серии экспериментов представлены в табл. 3.

Из приведенных данных видно, что кортексин в дозах 10 и 100 мкг вызывал умеренное снижение индивидуального поведения и общительности. Проявления агрессии возрастали максимально после дозы 1 мкг, в дальнейшем с увеличением дозы препарата наблюдали дозозависимое снижение агрессивности животных. Поведение защиты имело аналогичный характер.

Церебролизин выявил сходные с кортексином тенденции, умеренно снижая индивидуальное и коммуникативное поведение при введении препарата в дозах 10 и 100 мкг. Отличием было отсутствие возрастания агрессивности при введении препарата, хотя защитное поведение возрастало в 2 раза при использовании дозы препарата 1 мкг.

Таким образом, отмечается определенное сходство в действии исследованных препаратов. Оно проявлялось в умеренном снижении индивидуального и коммуникативного поведения.

Важно подчеркнуть, что и кортексин, и церебролизин повышали агрессивность и систему защиты, что указывает на их психоактивирующее действие.

*Таблица 3*

**Влияние кортексина и церебролизина на поведение крыс в тесте «интрудер—резидент»**

| Показатель | Физиологический раствор (контроль) | 1 мкг | 10 мкг | 100 мкг |
|---|---|---|---|---|
| Кортексин | | | | |
| Индивидуальное поведение | 39,00±5,07 | 42,67±5,55 | 25,00±3,25* | 22,33±2,90* |
| Коммуникативное поведение | 38,33±4,98 | 38,67±5,03 | 11,33±1,47* | 12,00±1,56* |
| Проявление агрессии | 1,67±0,22 | 3,67±0,48* | 0,33±0,04* | 0,00±0,00* |
| Защитное поведение | 1,67±0,09 | 5,67±0,74* | 1,67±0,22 | 2,00±0,26 |
| Церебролизин | | | | |
| Индивидуальное поведение | 44,50±5,79 | 40,67±5,29 | 26,67±3,47* | 24,67±3,21* |
| Коммуникативное поведение | 42,60±5,79 | 39,67±5,16 | 22,00±2,86* | 25,33±3,29* |
| Проявление агрессии | 0,50±0,07 | 1,33±0,17 | 0,00±0,00 | 0,33±0,04 |
| Защитное поведение | 2,50±0,33 | 4,33±0,56* | 1,00±0,13 | 0,33±0,04 |
| Примечание. * — $p<0,05$ по отношению к контролю | | | | |

*Таблица 4*

**Влияние кортексина и церебролизина на поведение крыс в тесте самостимуляции латерального гипоталамуса**

| Препараты | Число нажатий на педаль за 5 мин, абс. значения (в скобках — %) | | Коэффициент рассогласования | |
|---|---|---|---|---|
| | До введения | После введения | До введения | После введения |
| Физиологический раствор (контроль) | 175,5±18,1 (100±10) | 170,7±17,4 (98±10) | 0,59±0,05 | 0,57±0,05 |
| Кортексин 1 мкг | 161,0±15,9 (100±10) | 150,2±25,1 (93±17) | 0,54±0,06 | 0,64±0,04 |
| Кортексин 10 мкг | 193,2±18,8 (100±9) | 204,0±22,2 (106±11) | 0,55±0,05 | 0,55±0,06 |
| Кортексин 100 мкг | 209,3±22,9 (100±11) | 295,1±26,2* (141±9) | 0,54±0,04 | 0,45±0,05* |
| Церебролизин 1 мкг | 184,0±26,7 (100±14) | 208,8±21,5 (114±9) | 0,58±0,06 | 0,45±0,03* |
| Церебролизин 10 мкг | 220,8±21,2 (100±10) | 280,2±14,2* (127±5) | 0,56±0,03 | 0,35±0,02* |
| Церебролизин 100 мкг | 239,2±15,6 (100±7) | 270,5±19,3 (113±5) | 0,55±0,04 | 0,46±0,04* |
| Примечание. * — $p<0,05$ по отношению к показателям до введения вещества | | | | |

### *Изучение эффектов кортексина и церебролизина на поведение крыс в тесте самостимуляции латерального гипоталамуса*

Самостимуляция латерального гипоталамуса используется для оценки подкрепляющих свойств веществ, выявления психостимулирующей направленности действия и влияния на механизмы мотивационного поведения. Данные этой серии экспериментов представлены в табл. 4.

Из данной таблицы видно, что введение физиологического раствора в желудочки мозга практически не меняет частоты самостимуляции гипоталамуса. Кортексин в дозах 1 мкг и 10 мкг не влияет, а в дозе 100 мкг существенно (+41%) повышает подкрепляющие свойства электрической стимуляции гипоталамуса. Менее выраженными свойствами подкрепления обладает и церебролизин, при этом его максимальный подкрепляющий эффект (+27%) проявляется в дозе 10 мкг.

Таким образом, оба исследованных вещества при введении в желудочки мозга оказывают психоактивирующее действие на системы мозгового подкрепления. Этот эффект развивается при введении разных доз препаратов, при этом максимум стимуляции выявляется у кортексина в дозе 100 мкг, у церебролизина — 10 мкг. Вместе с тем, отсутствие или невыраженность психоактивирующего действия при введении веществ в других дозах указывает на типичный эффект пептидных препаратов, которые, как правило, работают строго в определенном диапазоне доз, характерном для конкретного пептида(ов) [2].

### Обсуждение полученных результатов

Полученные результаты показывают, что кортексин и церебролизин обладают умеренным психоактивирующим действием, причем по выраженности эффектов кортексин превышает церебролизин. Это прослежено во всех использованных тестах: «открытом поле», приподнятом крестообразном лабиринте, «интрудер—резидент», самостимуляции латерального гипоталамуса. Данные получены при непосредственном введении препаратов в желудочки мозга, т.е. минуя гематоэнцефалический барьер. Это не исключает возможных различий в эффектах сравниваемых веществ при системном введении препаратов.

Традиционно принято считать основным действием полипептидных препаратов кортексина и церебролизина церебропротекторное действие. Оно проявляется в снижении цитотоксического отека мозга (острое и хроническое повреждение нейронов) и уменьшении токсических эффектов нейротропных веществ. При нарушении когнитивных функций препараты улучшают процессы обучения и памяти, концентрацию внимания, стимулируют репаративные процессы в головном мозге, ускоряя восстановление его функций после стрессорных воздействий [3, 15, 16]. При этом, стимулируя процессы умственной деятельности, препараты не оказывают избыточного активирующего влияния. Кроме того, оба препарата обладают мощным нейротрофическим эффектом, вследствие чего их используют в ургентной неврологии при патологических состояниях, сопровождающихся отеком — набуха-

нием головного мозга (нейротравма, эпилептический статус, менингоэнцефалиты, комы) [6, 11, 12].

Клинические испытания доказали, что кортексин оказывает прямое положительное воздействие на многие функции головного мозга и метаболические процессы, протекающие в нем, а также опосредованное влияние на состояние организма в целом, прежде всего, путем улучшения качества жизни всех категорий больных [14—16].

В основе фармакологических эффектов кортексина лежат связанные с его метаболической активностью положительные изменения концентрации важнейших нейромедиаторов, определяющих функциональный уровень центральной нервной системы. Кортексин регулирует соотношение тормозных и возбуждающих аминокислот, уровень серотонина и дофамина, оказывает ГАМКергическое влияние, обладает антиоксидантной активностью и способностью восстанавливать биоэлектрическую активность головного мозга [5, 10]. Пептиды кортексина участвуют в переносе информации поврежденной части мозга о нормальных, оптимальных для него параметрах деятельности, регулируют активность клеток мозга и обладают как первичным, так и опосредованным полифункциональным действием на организм пациента.

Механизм действия пептидных биорегуляторов может быть объяснен с позиций регуляторного каскада. Пептидные биорегуляторы, во-первых, оказывают непосредственное информационное воздействие на клеточные структуры головного мозга, затем способствуют выходу собственных регуляторных пептидов, которые, в свою очередь, также индуцируют выход следующей группы пептидов.

Известно, что кора головного мозга является наиболее специфичной тканью по своим регуляторным функциям. В то же время рецепторы клеток коры головного мозга обладают широкой перекрестной специфичностью по отношению к белкам регуляторам других систем организма, в частности, иммунной [4]. Т.А. Скоромец [11] выявила, что под влиянием кортексина снижается повышенный титр аутоантител к NMDA рецепторам в 1,5—2 раза, что объясняет его терапевтические преимущества при черепно-мозговой травме. Подобного эффекта добился и А.Ю. Емельянов [5], проводя лечение черепно-мозговой травмы у военнослужащих, получивших специфические повреждения в ходе боевых действий. Также доказана эффективность нейропротекторного действия кортексина у больных в остром периоде травматического, сосудистого и токсического поражения головного мозга [1, 7, 8]. Баланс аминокислот, имеющихся в кортексине [10], между возбуждающими аминокислотами-нейромедиаторами (глутаминовая кислота, глутамат, аспартат, глутамин) и тормозными (глицин, таурин, фрагменты ГАМК, серин) обеспечивает эффект снижения мышечного тонуса при патологии верхнего мотонейрона, а также противосудорожные свойства кортексина [9].

Клинико-биохимические исследования показывают, что кортексин оказывает нейромодулирующее воздействие на нейроны, снимая (или значительно уменьшая) блокаду NMDA рецепторов, устраняя и предотвращая дальнейшее развитие каскадных патологических процессов [9, 11]. А.А. Скоромец [11] и некоторые другие авторы [10] на основании оценки чувствительности иммуноцитов крови к нейроспецифическим антигенам обоснованно полагают, что кортексин в терапии деструктивных заболеваний (нейроинфекции, нейротравма, тяжелая гипоксия) поддерживает пострадавший нейрон и снижает аутоиммунные процессы.

Аналогичные свойства проявляет и церебролизин. Препарат оказывает положительное влияние при нарушениях познавательных функций, улучшает концентрацию внимания, процессы запоминания и воспроизведения информации, связанные с кратковременной памятью, повышает способность к приобретению и сохранению навыков, активизирует процесс умственной деятельности, улучшает настроение, способствует формированию положительных эмоций, оказывая таким образом модулирующее влияние на поведение [13]. Нейропротекторное действие церебролизина проявляется в способности защищать нейроны от повреждающего действия лактацидоза, предотвращать образование свободных радикалов и снижать концентрацию продуктов перекисного окисления липидов на модели ишемии-реперфузии, повышать переживаемость и предотвращать гибель нейронов в условиях гипоксии и ишемии, снижать повреждающее нейротоксическое действие возбуждающих аминокислот (глутамата), подавлять апоптоз посредством угнетения палпаина и каспазы.

Таким образом, основные метаболические эффекты, присущие мозговым органопрепаратам кортексину и церебролизину, носят характер нейропротективных с психоактивирующей направленностью. Степень выраженности эффектов препаратов различается: по центральным эффектам кортексин в экспериментальных условиях в целом превышает церебролизин.

### Список литературы

1. Алехнович А.В., Ливанов А.С. Опыт применения отечественного препарата Кортексин в комплексе лечебных мероприятий при отравлении психотропными веществами // Отчет по НИР ГИУВ. — М., 2004. — С. 9.

2. Ашмарин И.П., Данилова Р.А., Рудько О.И. и др. Долговременное действие пептидных регуляторов: отложенные и инверсные эффекты холецистокинина-4 и -3 // Мед. акад. журн. — 2004. — Т. 4, №1. — С. 4—13.

3. Доброхотова Т.А., Уроков С.В., Зайцев О.С. и др. Кортексин в лечении больных с посттравматическим Корсаковским синдромом // Terra medica. — 2003. — №1. — С. 7.

4. Климов П.К., Барашкова Г.М. Эндогенные пептиды как единая система регуляторных веществ // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 1993. — Т. 79. — С. 80—87.

5. Кортексин // Прил. к журн. Terra medica nova. — 2004. — №1. — С. 1—24.

6. Левин О.С., Сагова М.М. Влияние Кортексина на нейропсихологические и двигательные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии (рандомизированное, двойное, плацебо-контролируемое исследование) // Terra Med. — 2004. — №1. — С. 15—19.

7. Михаевич С.А., Живицкая Н.Ю. Эффективность кортексина при речевых расстройствах у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения // Terra medica. — 2006. — №2 (42). — С. 44—47.

8. Москвичев В.Г. Применение ноотропов в наркологической практике // www. geropharm, 2004.

9. Применение кортексина при лечении эпилепсии // www. geropharm, 2004.

10. Рыжак Г.А., Малинин В.В., Платонова Т.Н. Кортексин и регуляция функций головного мозга. — СПб.: Фолиант, 2003 — 208 с.

11. Скоромец Т.А. Применение кортексина в остром периоде черепно-мозговой травмы // Человек и лекарство. Тез. докл. XI конгр. — М., 2004. — С. 342.

12. Скороходов А.П., Белинская В.В. Кортексин в консервативном лечении геморрагического инсульта // Цереброваскулярная патология и инсульт. Тез. докл. I Рос. конгр. — М., 2003. — С. 182.

13. Церебролизин // Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. Изд. 9-е, перераб. испр. и доп. — М.: АстроФармСервис, 2003. — С. Б-893.

14. Чутко Л.С., Кропотов Ю.Д., Юрьева Р.Г. и др. Применение кортексина в лечении синдрома нарушения внимания с гиперактивностью у детей и подростков: Метод. рекоменд. — СПб., 2003. — 40 с.

15. Шабалов Н.П., Скоромец А.А., Шумилина А.П. и др. Ноотропные и нейропротекторные препараты в детской неврологической практике // Вестник Рос. Воен.-мед. Академии. — 2001. — №1. — С. 24—29.

16. Шабанов П.Д., Востриков В.В., Бушкова Н.В. и др. Препараты метаболического типа действия (кортексин, пирамил, трамелан) в комплексном лечении постабстинентных расстройств у больных алкоголизмом // Клин. патофизиол. — 2006. — №1. — С. 66—71.

17. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. — СПб.: Лань, 2002. — 208 с.

18. Шабанов П.Д., Русановский В.В., Лебедев А.А. Зоосоциальное поведение млекопитающих. — СПб.: Элби-СПб, 2006. — 160 с.

19. Kцnig K.P., Klippel A.A. A stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem. — Baltimore, 1963. — 214 P.

## *Central effects of cortexin and cerebrolysin after their administration into cerebral ventriculi*

**Shabanov P.D., Lebedev A.A., Stetsenko V.P., Lavrov N.V., Markov S.V., Vojeikov I.M.**

Department of Pharmacology, Military Medical Academy, Sankt-Petersburg, Russia

*Central effects of polypeptide drugs cortexin and cerebrolysin (1 μg, 10 μg and 100 μg) were studied in Wistar rats after administration into the cerebral ventriculi. Both drugs induced mild psycho-activating action, cortexin being more effective compared with cerebrolysin. This phenomenon was observed in all tests used, including the open field, elevated plus-maze, intruder-resident test, and self-stimulation of the lateral hypothalamus. These findings suggest that cortexin and cerebrolysin have the same mode of phycotropic action, but cortexin is more effective than cerebrolysin.*

***Key words:*** *neuropeptides, cortexin, cerebrolysin, central effects, rats*

# Проблемы и перспективы экспериментального моделирования серотонинового синдрома

**КАЛУЕВ А.В.**

Национальный институт психического здоровья, Бетесда, США

*Серотониновый синдром (СС, серотониновый токсидром или токсикоз) представляет собой опасное состояние, вызванное в результате повышения уровня серотонина или гиперактивации серотониновых рецепторов. СС сопровождается рядом характерных мышечных, вегетативных и психических нарушений и возникает при передозировке или комбинации психотропных серотонергических препаратов. Его риск повышается при потреблении предшественников серотонина в виде добавок, или при наличии серотонин-продуцирующих карциноидных опухолей. СС возникает в результате повышения уровня предшественников или агонистов серотонина, усиления выхода серотонина из синаптических терминалей или нарушения метаболизма серотонина. Состояние, аналогичное СС, наблюдается у животных с фармакологически повышенным уровнем серотонина, и в ряде генетических моделей. В настоящей статье рассмотрены данные о патогенезе СС, проводятся параллели между клиническими и экспериментальными данными, и обсуждаются возможные новые направления исследований в области экспериментального моделирования СС.*

***Ключевые слова:*** *серотониновый синдром, токсичность, фармакогенетика, экспериментальные модели*

## Введение

Серотонин (5-НТ) — важнейший нейромедиатор, вовлеченный в регуляцию нормальных и патологических процессов, включая агрессию, сон, пищевое поведение, тревогу, депрессию, гиперактивность, аутизм и шизофрению [6, 17, 24, 41, 49, 115]. Серотонин оказывает свое действие в мозге и периферии, связываясь с многочисленными метабо- (5-НТ1-2, 5-НТ14-7) и ионотропными (5-НТ3) пре- и постсинаптическими рецепторами [6, 11, 17, 41, 45, 46, 113]. Высокоаффинный трансмембранный переносчик серотонина (серотониновый транспортер, СЕРТ) и фермент триптофан-гидроксилаза II играют ключевую роль в регуляции серотонергической нейротрансмиссии [6, 21, 51, 85, 86, 92, 101, 106, 115] (рис. 1). СЕРТ широко распространен в мозге и является мишенью для действия ряда психотропных препаратов, включая селективные и неселективные ингибиторы обратного захвата серотонина [1, 17, 87, 102, 116].

Серотониновый синдром (СС, serotonin syndrome), также известный в литературе как серотониновый токсикоз, токсиндром или «шторм» (serotonin toxicity, toxidrome, storm [1—3, 18, 27, 40, 61, 97]), представляет собой серьезное, угрожающее жизни состояние, связанное с гиперактивацией серотонинергической системы [9, 16, 22, 43, 117]. Клиническими признаками СС является набор нейромышечных, автономных и поведенческих симптомов (табл. 1), развивающихся при передозировке либо комбинации нескольких психотропных препаратов [9, 53, 59, 84, 97, 117]. Дополнительными потенциальными факторами риска СС являются использование диеты, богатой предшественниками серотонина [78, 108], наличие серотонин/дофамин-продуцирующих карциноидных опухолей [31, 32, 80], литиевая или электросудорожная терапия [5], заболевания почек и печени, инфекции [53], генетические дефекты цитохромных ферментов метаболизма ксенобиотиков [67, 94] и комбинация их ингибиторов с серотонергическими препаратами [47]. К развитию СС могут привести повышение уровня предшественников серотонина или его агонистов, повышение выхода серотонина из синаптических окончаний, увеличение концентрации серотонина в синаптической щели (например, вследствие подавления обратного захвата серотонина при блокаде СЕРТ), и снижение метаболизма серотонина при ингибировании моноаминооксидаз [1, 38, 43, 78].

На фоне глобального увеличения потребления серотонергических психотропных препаратов [75] и введения в практику новых высокоселективных препаратов, СС становится актуальной проблемой современной медицины. За последние годы отмечается значительный рост числа работ по СС [1—4, 9, 15, 16, 18, 26, 42, 43, 78, 97]. Большинство из них указывает на важность данного заболевания, имеющего высокий процент (25%) случаев, угрожающих жизни [28, 38, 43, 61]. Это, а также существование большого числа невыявляемых атипических форм СС, и коморбидность с другими заболеваниями ЦНС, приводит к тому, что реальная картина распространенности СС неизвестна [78], и может оказаться существенно заниженной. В клинической и экспериментальной литературе по серотониновой токсичности появился и целый ряд других

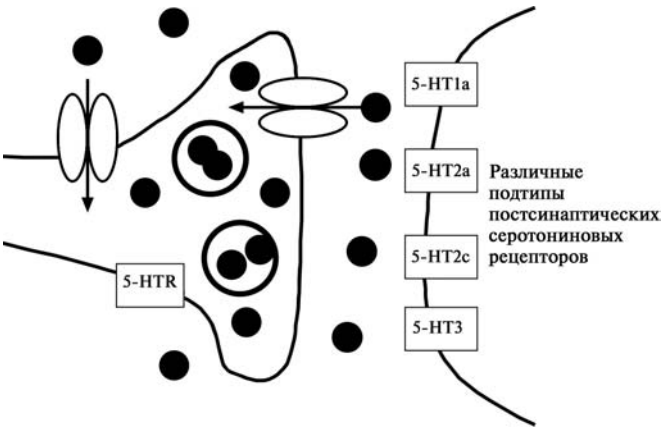



Рис. 1. Серотонергическая нейротрансмиссия и серотониновый транспортер (СЕРТ)

*Таблица 1*

**Гомологичность клинических проявлений серотонинового синдрома и серотонинового поведения**

| Серотониновый синдром, встречаемость (%) | Серотониновое поведение |
|---|---|
| Моторные реакции | |
| Мышечная ригидность, гипертонус (50%) | Мышечная ригидность, гипертонус |
| Тремор (30—50%)* | Тремор, покачивания головой (head weaving) |
| Гиперрефлексия (55%)* | # |
| Миоклонус (30—50%)*, судороги (15%) | Тики, сокращения мускулатуры спины |
| Атаксия (также ступор, кома) (30—40%) | Распластанное тело (low/flat body posture) |
| Нарушение координации движений (15—40%)* | То же, приволакивание задних конечностей |
| Автономные реакции | |
| Гипертермия, лихорадка (50%)* | Гипертермия |
| Мурашки по телу* (25%), гипергидроз* (30%) | # |
| Диарея (15—20%)* | Увеличение дефекации |
| Гипертензия, тахикардия (30%) | # |
| | Хвост Штраубе (Straub tail), пилоэрекция |
| Психические реакции | |
| Ажитация, гиперактивность (35—45%)* | Поведенческая гиперактивность |
| Спутанность сознания (40—50%) * | Пячение (backward gait), переворачивания |
| Гипомания (15—20%) | |
| Тревога (15%) | # |
| Примечание. * — Критерии синдрома по Штернбаху (3 или более признака из 10 необходимо для диагностики при условии применения серотонергических препаратов, отсутствия других заболеваний и приема нейролептиков) [1]; # — данное состояние возможно, но не включено в список традиционных признаков серотонинового поведения | |

проблем, заслуживающих подробного рассмотрения с точки зрения общих патогенетических механизмов. Потенциально летальный характер, «острая» динамика и широкий спектр факторов риска СС [9, 22] требуют осведомленности специалистов не только о проблемах диагностики и терапии, но и о нейробиологических механизмах патогенеза данного состояния [1, 18, 36, 38, 78]. В настоящей статье рассмотрены актуальные проблемы и перспективы экспериментальных исследований в области СС.

### Проблемы изучения серотонинового синдрома

Первым важным вопросом является проблема диагностики СС. Несмотря на существование «классических» диагностических критериев СС, основная проблема его клинической диагностики заключается в сложной симптоматике [1—3, 39, 60], несовершенстве терминологии в описании отдельных симптомов, подтипов (разновидностей, форм) самого синдрома, а также вызывающих его препаратов [37, 61], отсутствии специфических биологических маркеров и лабораторных тестов для выявления СС, плохой корреляции уровня серотонина в крови с клиническими симптомами и их тяжестью [9, 43, 78], большой вариабельности отдельных признаков (степень выраженности которых далеко не всегда коррелирует с выраженностью других признаков) [28, 60, 97], наличием атипических форм СС (особенно в пожилом возрасте) [39], отсутствии списка «характерных» симптомов, специфических только для СС [62], клиническом сходстве с целым рядом других заболеваний ЦНС [39, 53, 97] (табл. 2), недостаточности сведений о сравнительной токсичности препаратов и их способности вызывать СС [36, 38, 40, 63, 84], не полностью установленном фармакологическом профиле действия применяемых препаратов [36], несовершенстве критериев диагностики и отсутствии консенсуса по данному вопросу [5, 20, 27, 37, 39, 60—62, 77, 103] (табл. 1), а также в недостаточно ясных рецепторных механизмах СС и не всегда понятном вкладе каждого из них в интегральную картину патогенеза [39, 40, 60].

В большинстве случаев определяющим условием для постановки правильного диагноза является знание истории болезни и режима применяемых пациентом препаратов [2, 103], а также исключение других диагнозов [43], что далеко не всегда оказывается возможно в реальных условиях. Кроме того, как уже отмечалось ранее, атипическое протекание СС и его проявления средней тяжести (примерно 25% всех клинических случаев) часто оказывается незамеченным (особенно с использованием шкалы Штернбаха, см. [84]), или становится причиной постановки ошибочных диагнозов. Наконец, возможная коморбидность СС с другими расстройствами ЦНС [43] приводит к тому, что признаки СС иногда относят к проявлениям других заболеваний ЦНС, например, приступов острой тревоги, эпилепсии, мании. В частности, растущая практика использования селективных ингибиторов СЕРТ для терапии тревоги [76] в данном случае может привести к тому, что у пациентов будет спровоцирован серотониновый токсикоз, создавая порочный круг патогенеза (при котором усиливающиеся симптомы СС, прежде всего тревога, будут купироваться еще большими дозами препаратов, провоцирующих СС), см. также [91].

Анализ целого ряда признаков СС позволяет заключить, что многие из них могут встречаться при других патологиях (табл. 2), тем самым значительно затрудняя постановку правильного диагноза [1]. Так, например, СС напоминает злокачественный нейролептический синдром, злокачественную гипертермию, фебрильную кататонию и холинолитический делирий [16, 18, 61—63, 62, 84]. В то же время отмечается отсутствие специфических терапевтических средств против СС [1, 2, 4, 28, 43, 84].

*Таблица 2*

**Примеры сходства симптоматики серотониновой токсичности и ряда других заболеваний мозга**

| Серотониновый синдром | Тревога | Синдром Туретта | Эпилепсия | Другие токсидромы |
|---|---|---|---|---|
| Двигательная система | | | | |
| Мышечная ригидность, гипертонус | (+) | | (+) | (+) |
| Тремор | (+) | (+) | + | (+)* |
| Миоклонус, судороги | (+) | + | + | (+) |
| Атаксия | (+) | (+) | + | (+) |
| Нарушение координации | + | + | + | (+) |
| Автономные реакции | | | | |
| Гипертермия | + | | + | (+) |
| Диарея | + | | (+) | (+) |
| Психические реакции | | | | |
| Гиперактивность, раздражительность | + | (+) | (+) | (+) |
| Спутанность сознания | (+) | (+) | (+) | (+) |
| Тревога | + | (+) | + | (+) |
| Примечание. + — часто встречается; (+) — возможно [1]; * — см., например, [4] | | | | |

*Таблица 3*

**Рецепторное обеспечение серотонинового поведения**

| Поведение | Рецепторы | Литература |
|---|---|---|
| Основные симптомы (по [48]) | | |
| Мышечная ригидность, гипертонус | 5-HT1A | [24] |
| Тремор, покачивания головой | 5-HT1A, 5-HT2A | [11, 61, 111, 112] |
| Волочение задних конечностей | 5-HT1A | [61] |
| Хвост Штраубе | 5-HT1A | [61] |
| Дополнительные симптомы | | |
| Тики | 5-HT2A, 5-HT2C | [11, 111, 112] |
| Распластанное тело | 5-HT1A | [61] |
| Пячение назад | 5-HT1A | [12, 24] |
| Пилоэрекция | 5-HT1A | [12, 24] |
| Гипертермия | 5-HT1A, 5-HT2A | [61, 90] |
| Другие симптомы, имеющие отношение к серотониновому синдрому человека | | |
| Гиперактивность | 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A | [61] |
| Нарушения координации движений | 5-HT2A (?) | [28] |
| Тревога (?) | 5-HT1A, 5-HT3, 5-HT4 | См. детали в [1] |

Еще одна диагностическая проблема заключается во временной специфике протекания СС. Так, хорошо известно, что СС развивается достаточно быстро (в течение минут или часов) и проходит в течение 24 ч после принятия мер, отличаясь от других токсидромов [36, 43, 97]. Тем не менее, временные характеристики не включены в наиболее часто употребляемые диагностические критерии (например, Штернбаха [103]), и рекомендации учитывать данные факторы при диагностике СС [62, 75, 97] по-прежнему нуждаются в формальном закреплении. Аналогично, в литературе [35] встречаются рекомендации различать данные симптомы по поведенческим и автономным признакам, выходящим за рамки традиционных «количественных» критериев. В частности, отмечаются типичные ажитация, миоклонус и несвязная речь при СС, и иммобильность, гипорефлексия и отсутствие мидриаза у пациентов при злокачественном нейролептическом синдроме [35, 97].

**Экспериментальные модели серотониновой токсичности**

Наряду с клиническими данными накоплен обширный материал о серотониновой токсичности в экспериментальных животных моделях [11, 18, 34, 48, 49, 58—61, 89, 93, 100, 107]. Во многом напоминающая СС (табл. 1), серотониновая токсичность (серотониновое поведение, СП) животных описана при фармакологически индуцированном повышении уровня серотонина или стимуляции серотониновых рецепторов [11, 19, 58, 93]. В реализации СП принимают участие 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT7 и другие серотониновые рецепторы [14, 50, 61, 90, 111, 112]. Нейрофармакология СП (табл. 3) достаточно хорошо изучена, и поэтому не будет подробно рассматриваться ниже.

Рассмотрим возможные генетические модели СП. Различные генетические дисфункции СЕРТ приводят к многочисленным расстройствам ЦНС [1] (рис. 2). Поэтому трансгенные или мутантные животные с аномалиями в

*Таблица 4*

**Возможные генетические модели серотонинового синдрома**

| Генетическая модель | Серотониновое поведение | | | | | | | | | | | Литература |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ригидность | Пячение | Инкоординация | Тремор, покачивания | Покачивания головой | Тики | Расплавленное тело | Гиперактивность | Гипертермия | Хвост Штрауббе | Тревожность | |
| Типичное СП | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| Серотониновые рецепторы | | | | | | | | | | | | |
| 5-HT1A (Пэ) + 8OH* | | + | | | + | | - | + | | - | | [12] |
| 5-HT2C -/- (Сп) | | | + | | | + | | + | | | | [105] |
| Серотониновый транспортер | | | | | | | | | | | | |
| СЕРТ-/- (Сп) | | + | + | + | | + | + | - | + | + | + | [66] |
| СЕРТ-/- + 5-HTP** | | ++ | | ++ | | ++ | ++ | | | | | [33] |
| Дофаминовые рецепторы | | | | | | | | | | | | |
| D2 -/- (Сп) | | + | + | | | | + | - | | | + | [8] |

Примечание. + фенотип присутствует; ++ повышенный фенотип; - фенотип отсутствует или снижен), также см. детали в [83]; Сп — спонтанное поведение; -/- — нокаутные мутантные мыши; ПЭ — повышенная экспрессия (трансгенные мыши); * — агонист 5-HT1A рецепторов; **— препараты, повышающие уровень серотонина

СЕРТ являются полезным инструментом для исследования роли серотонина и СЕРТ в различных механизмах мозга, а также для изучения генетической природы расстройств ЦНС [85, 86]. Мыши, нокаутные по гену *СЕРТ* (SERT-/-), были созданы в нашей лаборатории [10], и настоящее время широко используются как экспериментальная генетическая модель серотонергических дисфункций ЦНС [30, 72, 81, 82, 87, 110]. SERT-/- нокауты демонстрируют увеличенное содержание серотонина в мозге, изменения плотности ряда серотониновых рецепторов (рис. 2), аномалии строения соматосенсорной коры (результат участия серотонина как эндогенного регулятора развития мозга), общую гипоактивность, повышенную тревожность, а также измененную чувствительность к действию некоторых психотропных препаратов [54—57, 65, 68, 73, 74, 79, 99]. Наряду с данными о ключевой роли

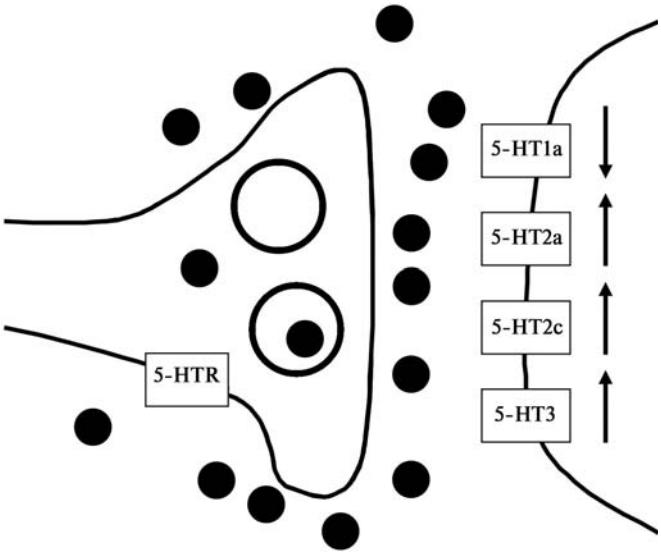



Рис. 2. Серотонергическая нейротрансмиссия в отсутствии серотонинового транспортера (СЕРТ): снижение уровня серотонина (5-НТ) в клетках, повышение уровня серотонина вне клетки, изменения экспрессии основных подтипов рецепторов

СЕРТ и его гена в действии антидепрессантов [70, 101], это указывает на потенциальную возможность использования мышей, нокаутных по гену *СЕРТ*, в качестве генетической модели СС. Недавние исследования нашей группы полностью подтвердили данное предположение [33, 66], впервые предложив генетическую экспериментальную модель СС (табл. 4). Введение серотонергических препаратов данным мутантам приводит к более выраженным СП [33], и для индукции у них СП требуется всего один препарат (по сравнению с аналогичным эффектом на СП у контрольных животных, требующих комбинации двух серотонергиков) [33].

Помимо нокаутов по гену *СЕРТ*, определенную перспективу имеют и другие линии животных с повышенным уровнем серотонина в мозге (например, по гену моноаминооксидазы [23, 29] и др.). Так, мыши-нокауты по гену 5-НТ2С рецепторов демонстрируют спонтанные судороги и тики [7, 52] (напоминающие СП), а трансгенные животные с повышенной экспрессией 5-НТ1А рецепторов [71] демонстрируют большую чувствительность к серотонергическим препаратам, и выраженное СП в ответ на их введение [12]. Селективное скрещивание [69] и неспецифический хемомутагенез [113] с последующим скринингом серотонергической чувствительности также представляет перспективное направление для исследований в данной области. Наконец, мыши-нокауты по гену дофаминовых Д2-рецепторов [8] также обнаруживают многие признаки СП (табл. 4), тем самым косвенно подтверждая предположение, что дисфункции дофаминергической системы также могут вызывать «серотониновые» симптомы [28, 104].

Экспериментальные модели также могут быть перспективны для анализа периферических механизмов патогенеза СС. Поскольку СС является частым проявлением карциноидных опухолей [95, 96], животные модели карциноида [88], в том числе мутантные животные с повышенной частотой карциноидных опухолей [13, 25, 83], могут представлять интерес как для изучения СП, так и для тестирования способности препаратов вызывать (или купировать) серотониновую токсичность. Аналогичный потенциал (с учетом данных о роли цитохромов в регуляции метаболизма антидепрессантов [98]) имеют и мутант-

ные линии животных с дефектами в системе цитохромов [44]. Фенотип этих животных в норме не демонстрирует дисфункций, но при введении препаратов их катаболизм будет закономерно нарушен, что повышает риск серотониновой токсичности [1].

Наконец, не до конца изученным остается вопрос о роли периферических механизмов при патогенезе СС. Хотя стимуляция периферических серотониновых рецепторов признается рядом авторов как один из факторов патогенеза [1, 14] и подтверждается сходством карциноидного синдрома и ряда автономных симптомов СС [80], вклад центральных и периферических механизмов в патогенез требует дальнейшего изучения с использованием экспериментальных моделей (например, тканеспецифических нокаутных линий).

## Заключение

Значительный прогресс в области изучения серотониновой токсичности позволяет прогнозировать появление новых эффективных методов профилактики и коррекции данных состояний. Появление предварительных данных о возможном «быстром» антидепрессантном действии препаратов несеротонергической природы [114] позволяет ожидать снижения уровня потребления препаратов-серотонергиков и, как результат, снижения глобального риска серотониновой токсичности. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования в области изучения механизмов патогенеза СС. В частности, использование известных и создание новых экспериментальных моделей, в том числе с использованием трансгенных или мутантных животных, позволит более детально оценить роль генетических факторов в патогенезе СС, исследовать взаимодействия различных препаратов *in vivo* и осуществлять направленный поиск препаратов с возможным анти-СС спектром.

## Список литературы


1. Калуев А.В. Современные проблемы изучения серотонинового синдрома // Псих. здоровье. — 2006. — №9. — С. 3—10.

2. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Сердитов О.В. Серотониновый синдром при лечении депрессии // Междунар. журн. мед. практ. — 2000. — №8. — С. 28—35.

3. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Сердитов О.В. Клиническая диагностика и терапия серотонинового синдрома // http: // neuroleptic.ru/info/info24.html

4. Шток В.Н., Левин О.С. Лекарственные экстрапирамидные расстройства // В мире лекарств. — 2000. — №2. — С. 3—7.

5. Adan-Manes J. Novalbos J., Lopez-Rodriguez R. et al. Lithium and venlafaxine interaction: a case of serotonin syndrome // J. Clin. Pharm. Ther. — 2006. — Vol. 31. — P. 397—400.

6. Aghajanian G.K. Serotonin. Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress. — ACNP, 2002.

7. Applegate C.D, Tecott L.H. Global increases in seizure susceptibility in mice lacking 5-HT2C receptors: a behavioral analysis. Global increases in seizure susceptibility in mice lacking 5-HT2C receptors: a behavioral analysis // Exp. Neurol. — 1998. — Vol. 154. — P. 522—530.

8. Baik J.H., Picetti R., Saiardi A. et al. Parkinsonian-like locomotor impairment in mice lacking dopamine D2 receptors // Nature. — 1995. — Vol. 377. — P. 424—428.

9. Balley K.P. Serotonin syndrome and the use of SSRIs // J. Psychosoc. Nurs. — 2004. — Vol. 42. — P. 16—20.

10. Bengel D., Murphy D.L., Andrews A.M. et al. Altered brain serotonin homeostasis and locomotor insensitivity to 3, 4-methylenedioxymethamphetamine («Ecstasy») in serotonin transporter-deficient mice // Mol. Pharmacol. — 1998. — Vol. 53. — P. 649—655.

11. Berendsen H.H.G. Behavioral consequences of selective activation of 5-HT receptor subtypes: Academic Dissertation. — Groningen. — 159 p.

12. Bert B., Fink H., Hortnagl H. et al. Mice over-expressing the 5-HT(1A) receptor in cortex and dentate gyrus display exaggerated locomotor and hypothermic response to 8-OH-DPAT // Behav. Brain Res. — 2006. — Vol. 167. — P. 328—341.

13. Bertolino P., Tong W.M., Galendo D. et al. Heterozygous Men1 mutant mice develop a range of endocrine tumors mimicking multiple endocrine neoplasia type 1 // Mol. Endocrinol. — 2003. — Vol. 17. — P. 1880—1892.

14. Berendsen H.H.G. Behavioral consequences of selective activation of 5-HT receptor subtypes. — Geffen, 1991. — 255 p.

15. Bijl D. The serotonin syndrome // Neth. J. Med. — 2004. — Vol. 62. — P. 309—313.

16. Birmes P., Coppin D., Schmitt L., Lauque D. Serotonin syndrome: a brief review // Can. Med. Assoc. J. — 2003. — Vol. 168. — P. 1439—1442.

17. Blakely R.D. Physiological genomics of antidepressant targets: keeping the periphery in mind // J. Neurosci. — 2001. — Vol. 21. — P. 8319—8323.

18. Bodner R.A., Lynch T., Lewis L., Kahn D. Serotonin syndrome // Neurology. — 1995. — Vol. 45. — P. 219—223.

19. Borsini F., Brambilla A., Cesana R., Grippa N. Lack of interaction between flibanserin and antidepressants in inducing serotonergic syndrome in rats // Int. J. Neuropsychopharmacol. — 2001. — Vol. 4. — P. 9—15.

20. Boyer E.W., Shannon M. The serotonin syndrome // New Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352. — P. 1112—1120.

21. Cervo L., Canetta A., Calcagno E. et al. Genotype-dependent activity of tryptophan hydroxylase-2 determines the response to citalopram in a mouse model of depression // J. Neurosci. — 2005. — Vol. 25. — P. 8165—8172.

22. Chadwick B., Waller D., Edwards G. Potentially hazardous drug interactions with psychotropics // Adv. Psychiatr. Treat. — 2005. — Vol. 11. — P. 440—449.

23. Chen K., Holschneider D.P., Wu W. et al. A spontaneous point mutation produces monoamine oxidase A/B knock-out mice with greatly elevated monoamines and anxiety-like behavior // J. Biol. Chem. — 2004. — Vol. 279. — P. 39645—3952.

24. Coplan J.D., Wolk S.I., Klein D.F. Anxiety and the serotonin 1A receptor. Neuropsychopharmacology: The Fourth Generation of Progress / Lippincott Williams and Wilkins. — New York, 2000.

25. Crabtree J.S., Scacheri P.C., Ward J.M. et al. A mouse model of multiple endocrine neoplasia, type 1, develops multiple endocrine tumors // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2001. — Vol. 98. — P. 1118—1123.

26. De Baerdemaeker L., Audenaert K., Peremans K. Anaesthesia for patients with mood disorders // Curr. Opin. Anaesthesiol. — 2005. — Vol. 18. — P. 333—338.

27. Dunkley E.J.C., Isbister G.K., Sibbritt D. et al. The Hunter serotonin toxicity criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity // Q. J. Med. — 2003. — Vol. 96. — P. 635—642.

28. Ener R.A., Meglathery S.B., Van Decker W.A., Gallagher R.M. Serotonin syndrome and other serotonergic disorders // Pain Med. — 2003. — Vol. 4. — P. 63—74.

29. Evrard A., Malagie I., Laporte A.M. et al. Altered regulation of the 5-HT system in the brain of MAO-A knock-out mice // Eur. J. Neurosci. — 2002. — Vol. 15. — P. 841—851.

30. Fabre V., Beaufour C., Evrard A. et al. Altered expression and functions of serotonin 5-HT1A and 5-HT1B receptors in knock-out

mice lacking the 5-HT transporter // Eur. J. Neurosci. — 2000. — Vol. 12. — P. 2299—2310.

31. Feldman J.M. Increased dopamine production in patients with carcinoid tumors // Metabolism. — 1985. — Vol. 34. — P. 255—260.

32. Feldman J.M., Plonk J.W. Gastrointestinal and metabolic function in patients with the carcinoid syndrome // Am. J. Med. Sci. — 1977. — Vol. 273. — P. 43—54.

33. Fox M.A., Murphy D.L. Exaggerated serotonin syndrome in serotonin transporter knockout mice // Int. J. Neuropsychopharmacol. — 2006. — Vol. 9. — P. S174.

34. Fuxe K., Orgen S.O., Agnati L.F. et al. Effects of subchronic antidepressant drug treatment on central serotonergic mechanisms in the male rat // Adv. Biochem. Psychopharmacol. — 1982. — Vol. 31. — P. 91—107.

35. Garside S., Rosebush P.I. Serotonin syndrome: not a benign toxidrome // Can. Med. Assoc. J. — 2003. — Vol. 169. — P. 543.

36. Gillman P.K. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgetics and serotonin toxicity // Br. J. Anaesthesia. — 2005. — Vol. 95. — P. 434—441.

37. Gillman P.K. Understanding toxidromes: serotonin toxicity // J. Clin. Pharmacol. — 2005. — Vol. 25. — P. 625—626.

38. Gillman P.K. A review of serotonin toxicity data: implications for the mechanisms of antidepressant drug action // Biol. Psychiatry. — 2006. — Vol. 59. — P. 1046—1051.

39. Gillman P.K. A response to «Tramadol and severe serotonin syndrome» // Anaesthesia. — 2006. — Vol. 61. — P. 76.

40. Gillman P.K. Extracting value from case reports: lessons from serotonin toxicity // Anaesthesia. — 2006. — Vol. 61. — P. 419—422.

41. Gingrich J.A., Hen R. Dissecting the role of the serotonin system in neuropsychiatric disorders using knockout mice // Psychopharmacology. — 2001. — Vol. 155. — P. 1—10.

42. Goeringer K.E., Raymon L., Christian G.D., Logan B.K. Postmortem forensic toxicology of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of pharmacology and report of 168 cases // J. Forens. Sci. — 2000. — Vol. 45. — P. 633—648.

43. Goitz F. Serotonin syndrome // Utox Update. — 2002. — Vol. 4. — P. 1—4.

44. Gonzalez F.J. Role of gene knockout and transgenic mice in the study of xenobiotic metabolism // Drug Metab. Rev. — 2003. — Vol. 35. — P. 319—335.

45. Grailhe R., Waeber C., Dulawa S.C. et al. Increased exploratory activity and altered response to LSD in mice lacking the 5-HT(5A) receptor // Neuron. — 1999. — Vol. 22. — P. 581—591.

46. Guscott M., Bristow L.J., Hadingham K. et al. Genetic knockout and pharmacological blockade studies of the 5-HT7 receptor suggest therapeutic potential in depression // Neuropharmacology. — 2005. — Vol. 48. — P. 492—502.

47. Jaber B.L., Lobon L.F., Madias N.E. The serotonin syndrome complicating co-prescription of paroxetine and clarithromycin // Am. J. Med. — 2006. — Vol. 119. — P. e3.

48. Jacobs B.L. An animal behavior model for studying central serotoninergic synapses // Life Sci. — 1976. — Vol. 19. — P. 777—786.

49. Jacobs B.L, Fornal C.A. Serotonin and Behavior. Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress. — ACNP, 2002.

50. Hedlund P.B., Kelly L., Mazur C. et al. 8-OH-DPAT acts on both 5-HT1A and 5-HT7 receptors to induce hypothermia in rodents // Eur. J. Pharmacol. — 2004. — Vol. 487. — P. 125—132.

51. Heils A., Teufel A., Petri S. et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression // J. Neurochem. — 1996. — Vol. 66. — P. 2621—2624.

52. Heisler L.K., Chu H.M., Tecott L.H. Epilepsy and obesity in serotonin 5-HT2C receptor mutant mice // Ann. NY Acad. Sci. — 1998. — Vol. 861. — P. 74—78.

53. Hernandez J.L., Ramos F.J., Infante J. et al. Severe serotonin syndrome induced by mirtazpine monotherapy // Ann. Pharmacother. — 2002. — Vol. 36. — P. 641—643.

54. Holmes A., Yang R.J, Murphy D.L, Crawley J.N. Evaluation of antidepressant-related behavioral responses in mice lacking the serotonin transporter // Neuropsychopharmacology. — 2002. — Vol. 27. — P. 914—923.

55. Holmes A., Murphy D.L., Crawley J.N. Reduced aggression in mice lacking the serotonin transporter // Psychopharmacology. — 2002. — Vol. 161. — P. 160—167.

56. Holmes A., Yang R.J., Lesch K.P. et al. Mice lacking the serotonin transporter exhibit 5-HT(1A) receptor-mediated abnormalities in tests for anxiety-like behavior // Neuropsychopharmacology. — 2003. — Vol. 28. — P. 2077—2088.

57. Holmes A., Murphy D.L., Crawley J.N. Abnormal behavioral phenotypes of serotonin transporter knockout mice: parallels with human anxiety and depression // Biol. Psychiatry. — 2003. — Vol. 54. — P. 953—959.

58. Hwang E., Woert M.H. Behavioral and biochemical effects of para-methoxyphenylethylamine // Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol. — 1979. — Vol. 23. — P. 419—431.

59. Insel T., Roy B., Cohen R.M, Murphy D.L. Possible development of the serotonin syndrome in man // Am. J. Psychiatry. — 1982. — Vol. 7. — P. 954—955.

60. Isbister G.K., Dawson A., Whyte I.M. Comment: serotonin syndrome and 5-HT2A antagonism // Ann. Pharmacother. — 2001. — Vol. 35. — P. 1143—1144.

61. Isbister G.K., Buckley N.A. The pathophysiology of serotonin toxicity in animals and humans // Clin. Neuropharmacol. — 2005. — Vol. 28. — P. 205—214.

62. Isbister G.K. Comment: combination resperdone and SSRI-induced serotonin syndrome // Ann. Pharmacother. — 2003. — Vol. 37. — P. 1531—1532.

63. Isbister G.K., Bowe S.J., Dawson A., Whyte I.A. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose // J. Toxicol. — 2004. — Vol. 42. — P. 277—285.

64. Izumi T., Iwamoto N., Kitaichi Y. et al. Effects of co-administration of a selective serotonin reuptake inhibitor and monoamine oxidase inhibitors on 5-HT-related behavior in rats // Eur. J. Pharmacol. — 2006. — in press.

65. Kalueff A.V., Gallagher P.S., Murphy D.L. Are the serotonin transporter knockout mice «depressed»?: hypoactivity but no anhedonia // Neuroreport. — 2006. — Vol. 17. — P. 1347—1351.

66. Kalueff A.V., Fox M.S., Gallagher P.S., Murphy D.L. Hypolocomotion, anxiety and serotonin syndrome-like behavior contribute to the complex phenotype of serotonin transporter knockout mice // Genes Brain Behav. — 2006. — in press.

67. Kaneda Y., Kawamura I., Fujii A., Ohmori T. Serotonin syndrome — «potential» role of the CYP2D6 genetic polymorphism in Asians // Int. J. Neuropsychopharm. — 2002. — Vol. 5. — P. 105—106.

68. Kim D.K., Tolliver T.J., Huang S.J. et al. Altered serotonin synthesis, turnover and dynamic regulation in multiple brain regions of mice lacking the serotonin transporter // Neuropharmacology. — 2005. — Vol. 49. — P. 798—810.

69. Knapp D.J., Sim-Selley L.J., Breese G.R., Overstreet D.H. Selective breeding of 5-HT(1A) receptor-mediated responses: application to emotion and receptor action // Pharmacol. Biochem. Behav. — 2000. — Vol. 67. — P. 701—708.

70. Kraft J.B., Slager S.L., McGrath P.J., Hamilton S.P. Sequence analysis of the serotonin transporter and associations with antidepressant response // Biol. Psychiatry. — 2006. — in press.

71. Kusserow H., Davies B., Hortnagl H. et al. Reduced anxiety-related behaviour in transgenic mice overexpressing serotonin 1A receptors // Mol. Brain Res. — 2004. — Vol. 129. — P. 104—116.

72. Lanfumey L., Mannoury La Cour C., Froger N., Hamon M. 5-HT-HPA interactions in two models of transgenic mice relevant to major depression // Neurochem. Res. — 2000. — Vol. 25. — P. 1199—1206.

73. Li Q., Wichems C., Heils A. et al. Reduction of 5-hydroxytryptamine (5-HT)(1A)-mediated temperature and neuroendocrine responses and 5-HT(1A) binding sites in 5-HT transporter knockout mice // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1999. — Vol. 291. — P. 999—1007.

74. Li Q., Wichems C.H., Ma L. et al. Brain region-specific alterations of 5-HT2A and 5-HT2C receptors in serotonin transporter knockout mice // J. Neurochem. — 2003. — Vol. 84. — P. 1256—1265.

75. Marlowe K., Schirgel D. Quetiapine and citalopram: aetiological significances in serotonin syndrome // N. Z. Med. J. — 2006. — Vol. 119. — P. U2058.

76. Masand P.S., Gupta S. The safety of SSRIs in generalized anxiety disorder: any reason to be anxious? // Expert Opin. Drug Saf. — 2003. — Vol. 2. — P. 485—493.

77. Masoliver E., Menoyo A., Perez V. et al. Serotonin transporter linked promoter (polymorphism) in the serotonin transporter gene may be associated with antidepressant-induced mania in bipolar disorder // Psychiatr. Genet. — 2006. — Vol. 16. — P. 25—29.

78. Mason P.J., Morris V.A., Balcezak T.J. Serotonin syndrome: presentation of 2 cases and review of the literature // Medicine. — 2000. — Vol. 79. — P. 201—209.

79. Mathews T.A., Fedele D.E., Coppelli F.M. et al. Gene dose-dependent alterations in extraneuronal serotonin but not dopamine in mice with reduced serotonin transporter expression // J. Neurosci. Methods. — 2004. — Vol. 140. — P. 169—181.

80. McCormick C. Carcinoid tumors and syndrome // Gastroenter. Nurs. — 2001. — Vol. 25. — P. 105—111.

81. Montanez S., Owens W.A., Gould G.G. et al. Exaggerated effect of fluvoxamine in heterozygote serotonin transporter knockout mice // J. Neurochem. — 2003. — Vol. 86. — P. 210—219.

82. Mossner R., Albert D., Persico A.M. et al. Differential regulation of adenosine A(1) and A(2A) receptors in serotonin transporter and monoamine oxidase A-deficient mice // Eur. Neuropsychopharmacol. — 2000. — Vol. 10. — P. 489—493.

83. MGI (Mouse Genome Informatics), http: // www.informatics.jax.org, 2006.

84. Munhoz R.P. Serotonin syndrome induced by a combination of bupropion and SSRIs // Clin. Neuropharmacol. — 2004. — Vol. 27. — P. 219—222.

85. Murphy D.L., Li Q., Engel S. et al. Genetic perspectives on the serotonin transporter // Brain Res. Bull. — 2001. — Vol. 56. — P. 487—494.

86. 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.

87. Murphy D.L., Lerner A., Rudnick G., Lesch K.P. Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics // Mol. Interv. — 2004. — Vol. 4. — P. 109—123.

88. Musunuru S., Carpenter J.E., Sippel R.S. et al. A mouse model of carcinoid syndrome and heart disease // J. Surg. Res. — 2005. — Vol. 126. — P. 102—105.

89. Nagata R., Izumi K. Veratramine-induced behavior associated with serotonergic hyperfunction in mice // Jap. J. Pharmacol. — 1991. — Vol. 55. — P. 129—137.

90. Nisijima K., Yoshino T., Ishiguro T. Risperidone counteracts lethality in an animal model of the serotonin syndrome // Psychopharmacology. — 2000. — Vol. 150. — P. 9—14.

91. Nisijima K., Shioda K., Yoshino T., Takano K., Kato S. Diazepam and chlormethiazole attenuate the development of hyperthermia in an animal model of serotonin syndrome // Neurochem. Intern. — 2003. — Vol. 43. — P. 155—164.

92. Piper B.J., Fraiman J.B., Meyer J.S. Repeated MDMA («Ecstasy») exposure in adolescent male rats alters temperature regulation, spontaneous motor activity, attention, and serotonin transporter binding // Dev. Psychobiol. — 2005. — Vol. 47. — P. 145—157.

93. Pranzatelli M.R. The comparative pharmacology of the behavioral syndromes induced by TRH and by 5-HT in the rat // Gen. Pharmac. — 1988. — Vol. 19. — P. 205—211.

94. Ramamoorthy Y., Tyndale R.F., Sellers E.M. Cytochrome P450 2D6.1 and cytochrome P450 2D6.10 differ in catalytic activity for multiple substrates // Pharmacogenetics. — 2001. — Vol. 11. — P. 477—487.

95. Russo S., Nielen M.M., Boon J.C. et al. Neuropsychological investigation into the carcinoid syndrome // Psychopharmacology. — 2003. — Vol. 168. — P. 324—328.

96. Russo S., Boon J.C., Kema I.P. et al. Patients with carcinoid syndrome exhibit symptoms of aggressive impulse dysregulation // Psychosom. Med. — 2004. — Vol. 66. — P. 422—425.

97. Schlienger R.G., Shear N.H. Серотониновый синдром // Обз. Совр. Психиатрии. — 1998. — №1. — С. 1—6.

98. Scordo M.G., Spina E., Dahl M.L., Gatti G., Perucca E. Influence of CYP2C9, 2C19 and 2D6 genetic polymorphisms on the steady-state plasma concentrations of the enantiomers of fluoxetine and norfluoxetine // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. — 2005. — Vol. 97. — P. 296—301.

99. Shen H.W., Hagino Y., Kobayashi H. et al. Regional differences in extracellular dopamine and serotonin assessed by in vivo microdialysis in mice lacking dopamine and/or serotonin transporters // Neuropsychopharmacology. — 2004. — Vol. 29. — P. 1790—1799.

100. Shioda K., Nisijima K., Yoshino T., Kato S. Extracellular serotonin, dopamine and glutamate levels are elevated in the hypothalamus in a serotonin syndrome animal model induced by tranylcypromine and fluoxetine // Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. — 2004. — Vol. 28. — P. 633—640.

101. Smeraldi E., Zanardi R., Benedetti F. et al. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine // Mol. Psychiatry. — 1998. — Vol. 3. — P. 508—511.

102. Stahl S.M., Grady M.M., Moret C., Briley M. SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants // CNS Spectr. — 2005. — Vol. 10. — P. 732—747.

103. Sternbach H. The serotonin syndrome // Am. J. Psychiatry. — 1991. — Vol. 148. — P. 705—713.

104. Sugimoto Y., Ohkura M., Inoue K., Yamada J. Involvement of serotonergic and dopaminergic mechanisms in hyperthermia induced by a serotonin-releasing drug, p-chloroamphetamine in mice // Eur. J. Pharm. — 2001. — Vol. 430. — P. 265—268.

105. Tecott L.H., Sun L.M., Akana S.F. et al. Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT2c serotonin receptors // Nature. — 1995. — Vol. 374. — P. 542—546.

106. Torres G.E., Gainetdinov R.R., Caron M.G. Plasma membrane monoamine transporters: structure, regulation and function // Nat. Rev. Neurosci. — 2003. — Vol. 4. — P. 13—25.

107. Trulson M.E., Eubanks E.S., Jacobs B.L. Behavioral evidence for supersensitivity following destruction of central serotonergic nerve terminals by 5,7-dihydroxytriptamine // J. Pharm. Exper. Ther. — 1976. — Vol. 198. — P. 23—32.

108. Turner E.H., Loftis J.M., Blackwell A.D. Serotonin a la carte: supplementation with serotonin precursor 5-hydroxytryptophan // Pharm. Ther. — 2006. — Vol. 109. — P. 325—338.

109. Ueda M., Hirokane G., Morita S., Okawa M. et al. The impact of CYP2D6 genotypes on the plasma concentration of paroxetine

in Japanese psychiatric patients // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. — 2006. — Vol. 30. — P. 486—491.

110. Qu Y., Villacreses N., Murphy D.L., Rapoport S.I. 5-HT2A/2C receptor signaling via phospholipase A2 and arachidonic acid is attenuated in mice lacking the serotonin reuptake transporter // Psychopharmacology. — 2005. — Vol. 180. — P. 12—20.

111. Van Oekelen D., Megens A., Meert T., Luyten W.H.M.L., Leysen J.E. Role of 5-Ht2 receptors in the tryptamine-induced 5-HT syndrome in rats // Behav. Pharmacol. — 2002. — Vol. 13. — P. 313—318.

112. Van Oekelen D., Megens A., Meert T., Luyten W.H., Leysen J.E. Functional study of rat 5-HT2A receptors using antisense oligonucleotides // J. Neurochem. — 2003. — Vol. 85. — P. 1087—1100.

113. Weiss K.C., Kim G.Y., Pawson C.T., Cordes S.P. A genetic screen for mouse mutations with defects in serotonin responsiveness // Mol. Brain Res. — 2003. — Vol. 115. — P. 162—172.

114. Zarate C.A. Jr., Singh J.B., Carlson P.J. et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression // Arch. Gen. Psychiatry. — 2006. — Vol. 63. — P. 856—864.

115. Zhang X., Beaulieu J.M., Sotnikova T.D., Gainetdinov R.R., Caron M.G. Tryptophan hydroxylase-2 controls brain serotonin synthesis // Science. — 2004. — Vol. 305. — P. 217.

116. Zhou F.C., Tao-Cheng J.H., Segu L. et al. Serotonin transporters are located on the axons beyond the synaptic junctions: anatomical and functional evidence // Brain Res. — 1998. — Vol. 805. — P. 241—254.

117. Zonneveld A.M., Hagenaars M., Voermans N.C. et al. Life-threatening serotonin syndrome following a single dose of a serotonin reuptake inhibitor during maintenance therapy with a monoamine oxidase inhibitor // Ned. Tijdschr. Geneeskd. — 2006. — Vol. 150. — P. 1081—1084.

## *Problems and perspectives of experimental modeling of serotonin syndrome*

**Kalueff A.V.**

National Institute of Mental Health, Bethesda, MD, USA

*Serotonin syndrome (serotonin toxicity, toxidrome, storm) is a serious life-threatening disorder associated with serotonergic disregulation. It is commonly observed as a triad of neuromuscular, autonomic and mental symptoms in humans with increased serotonergic tone. In most cases, serotonin syndrome occurs due to antidepressant overdose or combination of several psychotropic drugs, but may also be the result of dietary supplementation or serotonin-producing carcinoid tumors. Several mechanisms generally lead to serotonin syndrome, including the excess of serotonin precursors or agonists; increased release of serotonin; reduced serotonin reuptake; and reduced serotonin metabolism. Similar phenomenon (serotonin- or serotonin-like behavior) has been reported in animals with pharmacologically elevated serotonin. Here we review recent data on pathogenesis of serotonin toxicity, providing important parallels between clinical and experimental data, and outline further perspectives of experimental modeling of serotonin syndrome.*

***Key words**: serotonin syndrome, toxicity, pharmacogenetics, experimental models*

# *Парадоксальный сон и восстановительные функции мозговой ткани**

**ЛОГИНОВ В.В., ДОРОХОВ В.Б., КОВАЛЬЗОН В.М.**

Лаборатория психофизиологии, Современная гуманитарная академия
Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН
Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН, Москва, Россия

*В хронических опытах на лабораторных крысах с предварительно вживленными электродами для записи ЭЭГ неокортекса и гиппокампа, а также ЭМГ шейных мышц, изучали эффект сильных воздействий, вызывающих обширные и неспецифические повреждения мозговой ткани, на последующий сон. Использовали 4 различные экспериментальные модели — одну хроническую (умеренную генерализованную ишемию мозга, вызванную перманентной окклюзией одной или обеих общих сонных артерий) и 3 острые (гипоксическую гипоксию, гипогликемию и «пенициллиновую» эпилепсию). Регистрацию сна проводили у свободноподвижных животных ежедневно в течение 3 ч — с 9 до 12 ч утра. Во всех моделях происходило значительное и достоверное увеличение (в 6—8 раз) процентной представленности быстрого сна (БС) в записи, достигавшее максимума в течение 1—3 суток после воздействия. Дальнейшая динамика зависела от примененного воздействия: в случае острых воздействий процент БС возвращался к контрольным значениям через 5—6 суток, а в случае хронического воздействия — через 40—45 суток от начала воздействия. Обнаруженное резкое повышение представленности БС вследствие применения сильных воздействий, вызывающих повреждения мозговой ткани, может рассматриваться в пользу предположения об усилении нейрональных восстановительных процессов в период БС.*

***Ключевые слова:*** *сон, быстрый (парадоксальный) сон, стресс, ишемия мозга, нейропротекция, крысы*

## Введение

Еще в 60—70 годах прошлого века классик сомнологии, шотландский врач-исследователь Йен Освальд изучал изменения структуры сна у здоровых испытуемых и больных в зависимости от таких условий, как физическая и/или интеллектуальная нагрузка днем, голодание, депривация сна и острая интоксикация психотропными препаратами. В результате этих наблюдений им была сформулирована гипотеза, согласно которой в период естественного сна происходит восстановление «резервного» энергетического потенциала клеток. При этом в период обычного, медленного сна (МС), согласно его предположению, реализуются анаболические процессы всего организма, включая головной мозг; в период же парадоксального, быстрого сна (БС) — синтетические процессы, преимущественно в ЦНС [20]. Вообще, идея об анаболической, «трофотропной» функции сна в целом и МС, в частности, — иными словами, о том, что «сон нужен для отдыха» — казалась самоочевидной и до Освальда; за последние десятилетия она получила многочисленные экспериментальные и клинические подтверждения [21]. Однако, что касается функции БС, то она продолжает оставаться совершенно загадочной, и имеются многочисленные косвенные данные, которые можно толковать как в пользу [3, 6, 7, 10, 14], так и против [5, 12, 15, 18, 26] вышеприведенной гипотезы об интенсивных синтетических восстановительных процессах в мозговой ткани в период БС. Прямая же ее экспериментальная проверка никогда не предпринималась. Мы впервые решили подтвердить или опровергнуть гипотезу о возможной роли быстрого сна в восстановительных процессах ткани головного мозга после ее повреждения, используя четыре не связанные между собой экспериментальные модели:

1) хроническую генерализованную умеренную ишемию мозга, вызванную окклюзией одной или обеих общих сонных артерий;
2) острую гипоксическую гипоксию;
3) острую гипогликемию;
4) острую «пенициллиновую» эпилепсию.

Общим для этих моделей является индукция сильнейшего стресса в сочетании с генерализованным неспецифическим умеренным повреждением ткани мозга, подтверждаемым морфологически, с последующим частичным ее восстановлением.

## Материалы и методы

Исследование проведено на нелинейных крысах-самцах массой 180—200 г (2—3 мес.).

*Полиграфическая регистрация.* Электроды вживляли под барбитуровым наркозом (нембутал 40 мг/кг) для записи ЭЭГ — в передний и задний отделы коры и в гиппокамп, для записи ЭМГ — в шейную мышцу. Регистрацию проводили монополярно с помощью 20-канального миниатюрного цифрового полисомнографа фирмы MKE Medizintechnik (Германия, *www.polysomnograph.com*); индифферентным электродом служил металлический винт, закрепленный в носовой кости. Регистрацию стадий и фаз сна осуществляли в условиях, не ограничивающих двигательную активность животных, ежедневно с 9 до 12 ч утра. В трехчасовой записи визуально по общепринятым критериям оценивали фазы МС и БС.

*Ишемизацию головного мозга* изучали на крысах, переживших частичное блокирование кровотока в виллизиевом круге (около 30% от общего числа ишемизированных животных). Частичную блокировку кровотока осуществляли (одновременно с операцией по вживлению электро-

* Поддержано грантом РГНФ №04-06-00242а и программой Президиума РАН «Фундаментальные науки — медицине», руководитель проектов — В.М.К.

дов) путем перевязки одной или обеих общих сонных артерий, что является распространенной экспериментальной моделью церебральной ишемии [24, 25]. Исследовали две группы ишемизированных животных:

1) с односторонней перевязкой сонной артерии (число оперированных животных: n = 47, выживших и сохранивших электроды: n = 14);

2) с двусторонней перевязкой сонных артерий (оперированные: n = 58, выжившие и сохранившие электроды: n = 16).

Результаты анализировались только у животных, проживших после окклюзии более 40 дней и сохранивших электроды на протяжении всего этого периода. В качестве двух контрольных групп использовали:

1) животных, оперированных только для вживления регистрирующих электродов (n = 15);

2) животных, у которых операция вживления электродов сочеталось с доступом к сонным артериям без подведения лигатуры (n = 17).

*Гипоксическую гипоксию* создавали у 12 крыс через неделю после вживления электродов, уменьшая парциальное давление кислорода во вдыхаемом воздухе при постоянном его газовом составе. Понижение давления под колпаком осуществляли до 180 мм рт. ст. в течение 1 мин. Экспозиция составляла 3 мин. Восстановление нормального парциального давления $O_2$ производили постепенно в течение 30 с.

*Гипогликемию* вызывали введением 13 крысам через неделю после вживления электродов внутривенно по 0,4 ЕД (5 максимальных терапевтических доз) инсулина.

*«Пенициллиновую» модель эпилепсии* создавали введением 15 крысам (через неделю после вживления электродов) внутримышечно по 2 500 000 ЕД (5 максимальных терапевтических доз) бензилпенициллина отечественного производства, провоцирующего судороги путем блокады хлорного ионофора А-рецепторов γ-аминомасляной кислоты (ГАМК), и резко повышающего количество свободных радикалов в тканях.

*Статистическая обработка* включала оценку различий между выборками по критериям Стьюдента и Манна—Уитни и вычисление параметров линейной регрессии. Разница считалась достоверной при $p<0,05$.

## Результаты

Как видно из рис. 1, у 30 крыс в первые сутки после хронической перевязки одной или двух общих сонных артерий наблюдалось (по сравнению с 15 контрольными животными, группа 1) небольшое достоверное увеличение представленности (доли) МС в трехчасовой записи — от 33,3 до 41,5% ($p<0,05$), т.е. примерно на четверть. Отмечалось также резкое и высокодостоверное возрастание представленности БС — от 2,3 до 17,5%, т.е. более чем в 7,5 раза ($p<0,001$).

В итоге суммарная продолжительность сна в записи, проведенной в первый день после окклюзии, возрастала от 35,6 до 59%, почти удваиваясь по сравнению с контролем-1 ($p<0,01$). В последующие дни увеличение МС сглаживалось; уже на вторые сутки после окклюзии оно было статистически неотличимо от контроля-1.

Что касается БС, то его представленность претерпевала сложную динамику (рис. 2): нарастание (1—2-й день после окклюзии — до 21,3% от трехчасовой записи), плато (3—6-й день) и постепенное возвращение к фону (3,8%; не

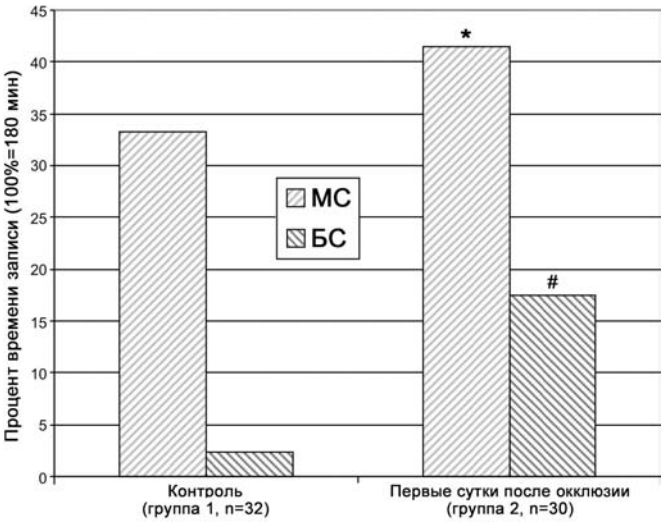



Рис. 1. Изменения МС и БС в первые сутки после перманентной одно- и двусторонней окклюзии (группа 2, n = 30) по сравнению с контролем (группа 1, n = 32); * — $p<0,05$; # — $p<0,01$ (критерий U)

ранее 40-го дня после односторонней и 45-го — после двусторонней окклюзии). У контрольных ложнооперированных животных (2-я группа) отмечалось сравнительно небольшое (до 6,6%) возрастание процентной представленности БС в первые 2 дня после операции ($p<0,05$), сглаживавшееся к 5—7-му дню. Применение регрессионного анализа для сравнения динамики БС ишемизированных животных с контрольными показало, что коэффициент линейной регрессии продолжительности БС при ишемии существенно ниже, чем в контроле ($p<0,001$).

Как видно из рис. 3, острые стрессорные воздействия — гипоксия, инсулиновый шок и эпилепсия, проведенные через неделю после операции по вживлению электродов, вызвали острую же реакцию. Возникал резкий подъем представленности БС в 6—8 раз в первые 1—3 дня после воздействия (8—10-е сутки после операции, $p<0,001$) с последующим возвращением к контрольным значениям к 5—6-му дню (12—13-е сутки после операции).

Повторное применение острых воздействий — гипоксической гипоксии, введения инсулина и введения пенициллина — привело к негативным результатам. Какой-либо корреляции между продолжительностью БС и

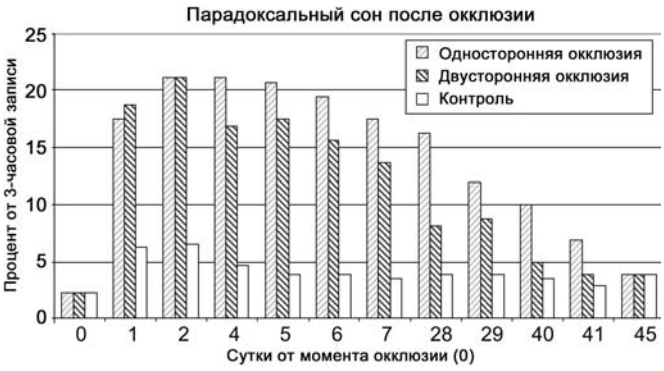



Рис. 2. Динамика БС на протяжении 1,5 мес. после перманентной одно- и двусторонней окклюзии по сравнению с ложнооперированными животными (контроль)

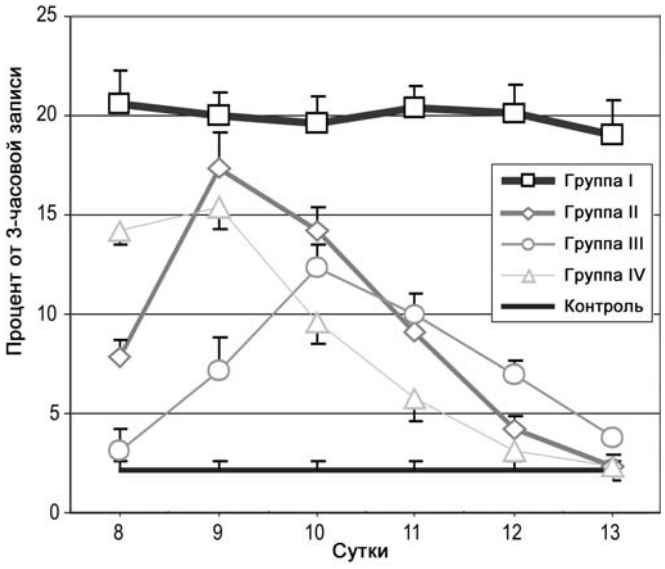



Рис. 3. Влияние острых и хронических повреждающих стрессорных воздействий на последующий БС. По оси абсцисс — сутки с момента операции по вживлению электродов и (у группы I) окклюзии сонной артерии; острые воздействия проводили на 8-е сутки.
Группы: I — перманентная односторонняя каротидная окклюзия, хроническое воздействие; II — гипоксическая гипоксия, острое воздействие; III — гипогликемическая кома, острое воздействие; IV — «пенициллиновая» эпилепсия, острое воздействие; контроль — ложнооперированные животные

кратностью разового сильного воздействия обнаружено не было. Была получена 100%-ная гибель животных при 3-кратном повторении гипоксической гипоксии, 8-кратном ежедневном введении инсулина и 5-кратном ежедневном введении пенициллина. По мере увеличения кратности воздействия представленность БС уменьшалась в каждой из групп. При этом структура сна резко отличалась от таковой при экспериментальной ишемии и разовых воздействиях гипоксии, инсулина или пенициллина. Уже при 2—3-кратном повторении этих воздействий наблюдалась резко выраженная фрагментированность сна, нарушение цикличности, снижение представленности МС и БС, так что общая его продолжительность за 3 ч существенно сокращалась ($p<0,05$).

## Обсуждение

В настоящей работе удалось подтвердить исходную гипотезу, и показать, что стрессорные воздействия, как острые, так и хронические, связанные с значительными, генерализованными и неспецифическими поражениями ткани мозга [9, 13, 17], приводят к значительному возрастанию процентной представленности БС в репрезентативной 3-часовой записи. Поражения являлись неспецифическими, поскольку захватывали главным образом ростральные области переднего мозга, а не стволовые структуры, связанные с реализацией БС и всего цикла сон/бодрствование [23]. Это возрастание было преходящим в случае применения острых воздействий, и стойким — при использовании хронических. Его можно поставить в зависимость от усиления репаративных процессов, происходящих в ткани мозга после ее поражения, поскольку все исследования проведены на крысах, выживших после примененных сильных воздействий без применения каких-либо лекарственных препаратов, только за счет мобилизации собственных восстановительных функций. Однако обнаруженная нами явная корреляция усиления репаративных процессов в ЦНС с увеличением представленности БС ничего не говорит о том, *что* в этих процессах первично, а что вторично. Является ли увеличение процента БС после воздействия лишь *пассивным следствием* репаративных процессов в мозге или *необходимым фактором*, обеспечивающим их протекание — это предстоит выяснить в дальнейших исследованиях.

Можно предположить, что ключевым фактором в формировании и поддержании повышенной представленности БС после хронической окклюзии является увеличение содержания внеклеточного аденозина в преоптической области переднего гипоталамуса. Такое увеличение является следствием накопление цитотоксических реактивных форм кислорода и противодействующих ему мозговых антиоксидантов, препятствующих нейродегенерации [16].

Известно, что представленность БС (точнее, так называемого *сисмического* сна, или сна с подергиваниями, который считается предшественником БС взрослых особей) чрезвычайно высока в раннем онтогенезе, особенно у животных, которые рождаются с незрелой нервной системой [11, 19]. Это является одним из важнейших аргументов в пользу предположения об особой связи пролиферативных механизмов нервной ткани с БС [3, 4]. Несколько утрируя, можно сказать, что в наших опытах происходило своего рода «омолаживание» подопытных животных, которые были вынуждены вернуться на более ранний онтогенетический этап развития своей нервной системы, чтобы выжить [8]. По-видимому, именно во время БС создаются условия, наиболее благоприятные для формирования и развития головного мозга теплокровных животных — в раннем онтогенезе, и для его восстановления — у взрослых особей. Такой подход позволяет подойти к пониманию БС у взрослых животных, как состояния, в котором происходит, по аналогии с техническими устройствами, «обследование и текущий ремонт» ЦНС. Тогда становятся понятны и результаты опытов с хронической инструментальной депривацией БС у крыс [2, 22], когда продолжительное накопление различных мелких «дефектов» в ткани мозга без возможности их компенсации в БС приводило к катастрофическим поведенческим и неврологическим нарушениям, которые в конце концов становились необратимыми и приводили к гибели животного.

О том, какова природа процессов, протекающих в мозге во время БС, пока можно только строить предположения. У некоторых видов млекопитающих и особенно у птиц, отдельные периоды БС настолько фрагментированы, что не дают возможности связать фазу БС в целом — с образованием каких-то белков [19]. Ведь синтез даже коротких белков связан с более продолжительными и, главное, непрерывными биохимическими реакциями [4].

Стрессорные факторы вызывают обычно временное подавление МС и/или БС, с последующим восстановлением нормальной структуры сна («отдачей») [16]. Известны, однако, единичные модели, в которых умеренные по величине и длительности стрессорные стимулы вызывают небольшое, но достоверное избирательное увеличение БС, не сводимое к его простой «отдаче» [12]. В настоящем исследовании наблюдался, по-видимому, еще один тип взаимодействия между стрессом и сном. Здесь были применены сильнейшие воздействия, близкие к порогу вы-

живания животного и требующие предельной мобилизации всех защитных сил организма, в особенности нейропротективных. В качестве ответа на эти воздействия отмечалось весьма значительное (почти на порядок) возрастание представленности именно БС в репрезентативной записи. При этом, если стрессорное воздействие было хроническим, то и повышение процента БС сохранялось чрезвычайно длительное время (до 1,5 мес.). Все это позволяет сделать вывод о весьма сложном характере взаимодействия между механизмами стресса и сна, не сводимыми к простой реакции сокращения сна в ответ на выброс кортикостероидов. Изменение структуры цикла сон/бодрствование в ответ на применение стрессора зависит, видимо, от характера стрессора, его силы и длительности, а также, возможно, от ряда других факторов. При этом нужно еще раз подчеркнуть, что речь идет о воздействиях, неспецифических по отношению к механизмам бодрствования и сна, не затрагивающих непосредственно стволовых структур, с ними связанных. Поэтому наблюдаемые изменения структуры сна отражают, очевидно, роль БС в регенеративных процессах в ткани мозга *вообще*, что проливает некоторый свет на загадочную функцию этой фазы сна.

Результаты настоящего исследования интересно сопоставить также с клиническими данными по полиграфии у неврологических больных с ишемическим инсультом [1]. Эти данные свидетельствуют о том, что сохранность нормальной архитектуры сна, представленности так называемого дельта-сна (стадии 3 и 4 МС человека, наиболее тесно связанные с последующим БС) и БС — являются важными прогностическими факторами. Эти признаки косвенно указывают на критичность поражения ткани головного мозга (размер и локализация очага) и уровень мобилизации репаративных процессов, в том числе пролиферации стволовых клеток.

## Заключение

У подопытных крыс с предварительно вживленными электродами для записи ЭЭГ неокортекса и гиппокампа, а также ЭМГ шейных мышц, стрессорные воздействия, связанные с обширными и неспецифическими повреждения мозговой ткани, вызывают многократное (в 6—8 раз) увеличение процентной представленности БС в дневной 3-часовой записи. В случае острых воздействий (гипоксическая гипоксия, гипогликемия, «пенициллиновая» эпилепсия) возвращение к нормальной представленности происходило в течение 5—6 суток, а при хроническом воздействии (перманентная окклюзия одной или обеих общих сонных артерий) — в срок до 1,5 мес. Существует, по-видимому, некая связь между БС и восстановительными процессами в ткани головного мозга.

## Список литературы


1. Вейн А.М., Гасанов Р.Л., Гитлевич Т.Р., Лесняк В.Н., Левин Я.И. Нарушения структуры сна и вегетативной регуляции во сне у больных, перенесших мозговой инсульт // Ж. неврол. психиатрии. — 1998. — №4. — С. 25—29.

2. Ковальзон В.М. О функциях сна // Ж. эвол. биохим. физиол. — 1993. — Т. 29, №5—6. — С. 655—660.

3. Логинов В.В., Дорохов В.Б. Увеличение продолжительности парадоксальной фазы сна у крыс, переживших окклюзию сонной артерии // Ж. высш. нервн. деят. — 2003. — Т. 53, №6. — С. 677—680.

4. Adam K., Oswald I. Sleep is a time for greater brain protein synthesis // Sleep. — 1976 / Eds. W.P. Koella and P Levin. — Basel: Karger, 1977. — P. 134—138.

5. Baumann C.R., Kilic E., Petit B. Werth E., Hermann D.M., Tafti M., Bassetti C.L. Sleep EEG changes after middle cerebral artery infarcts in mice: different effects of striatal and cortical lesions // Sleep. — 2006. — Vol. 29, №10. — P. 1339—1344.

6. Biswas S., Mishra P., Mallick B.N. Increased apoptosis in rat brain after rapid eye movement sleep loss // Neuroscience. — 2006. — Vol. 142. — P. 315—331.

7. Chen C., Bazan N.G. Lipid signaling: Sleep, synaptic plasticity, and neuroprotection // Prostaglandins & other Lipid Mediators. — 2005. — Vol. 77. — P. 65—76.

8. Cramer S.C., Chopp M. Recovery recapitulates ontogeny // Trends Neurosci. — 2000. — Vol. 23, №6. — P. 265—271.

9. Dirnagl U., Iadecola C., Moskowitz M.A. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view // Trends Neurosci. — 1999. — Vol. 22, №9. — P. 391—397.

10. Eiland M.M., Ramanathan L., Gulyani S., Gilliland M., Bergmann B.M., Rechtschaffen A., Siegel J.M. Increases in amino-cupric-silver staining of the supraoptic nucleus after sleep deprivation // Brain Res. — 2002. — Vol. 945. — P. 1—8.

11. Frank M.G., Heller H.C. The ontogeny of mammalian sleep: a reappraisal of alternative hypothesis // J. Sleep Res. — 2003. — Vol. 12, №1. — P. 25—34.

12. Fuchs E. Pharmacology of a new antidepressant: benefit of the implication of the melatonergic system // European Neuropsychopharmacology. — 2005. — Vol. 15, Supplement 3. — P. S659—660.

13. Gasic G.P., Nicotera P. To die or to sleep, perhaps to dream // Toxicol. Lett. — 2003. — Vol. 139. — P. 221—227.

14. Guzman-Marin R., Suntsova N., Stewart D., Chew K., Stone A., Szymusiak R., McGinty D. Sleep deprivation reduces proliferation of new cells in the dentate gyrus of the dorsal hippocampus // Sleep. — 2003. — Vol. 26., Abstract Supplement. — P. A199.

15. Hsua J.-C., Lee Y.-S., Chang C.-N., Ling E.-A., Lan C.-T. Sleep deprivation prior to transient global cerebral ischemia attenuates glial reaction in the rat hippocampal formation // Brain Research. — 2003. — Vol. 984. — P. 170—181.

16. Ikeda M., Ikeda-Sagara M., Okada T., Clement P., Urade Y., Nagai T., Sugiyama T., Yoshioka T., Honda K., Inoue S. Brain oxidation is an initial process in sleep induction // Neuroscience. — 2005. — Vol. 130. — P. 1029—1040.

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

18. Montes-Rodriguez C.J., Alavez S., Elder J.H., Haro R., Mora J., Prospero-Garcia O. Prolonged waking reduces human immunodeficiency virus glycoprotein 120- or tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in the cerebral cortex of rats // Neurosc. Lett. — 2004. — Vol. 360. — P. 133—136.

19. Nicolau M.C., Akaarir M., Gamundi A., Gonzalez J., Rial R.V. Why we sleep: the evolutionary pathway to the mammalian sleep // Progr. Neurobiol. — 2000. — Vol. 62. — P. 379—406.

20. Oswald I. Human brain protein, drugs and dreams // Nature. — 1969. — Vol. 223. — P. 893—897.

21. Porkka-Heiskanen T., Alanko L., Kalinchuk A., Stenberg D. Adenosine and sleep // Sleep Med. Rev. — 2002. — Vol. 6, №4. — P. 321—332.

22. Rechtschaffen A., Bergmann B.M. Sleep Deprivation in the Rat: An Update of the 1989 Paper // Sleep. — 2002. — Vol. 25, №1. — P. 18—24.

23. Reinoso-Suarez F., de Andres I., Rodrigo-Angulo M.L., Garzo M. Brain structures and mechanisms involved in the generation of REM sleep // Sleep Med. Revs. — 2001. — Vol. 5, №1. — P. 63—77.

24. Sainio K, Putkonen P.T. Sleep-waking cycle in rabbits after cerebral ischemia // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. — 1975. — Vol. 39, №6. — P. 663—666.

25. Schmidt-Kastner R., Truettner J., Lin B., Zhao W., Saul I., Busto R., Ginsberg M.D. Transient changes of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA expression in hippocampus during moderate ischemia induced by chronic bilateral common carotid artery occlusions in the rat // Mol. Brain Res. — 2001. — Vol. 92. — P. 157—166.

26. Zucconi G.G., Cipriani S., Balgkouranidou I., Scattoni R. 'One night' sleep deprivation stimulates hippocampal neurogenesis // Brain Res. Bull. — 2006. — Vol. 69. — P. 375—381.

## *Paradoxical sleep and restorative functions of cerebral tissue*

**Loginov V.V., Dorokhov V.B., Kovalzon V.M.**

Laboratory of Psychophysiology, Modern Humanitarian Academy
Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology
Severtsov Institute of Ecology and Evolution RAS, Moscow, Russia

*Here we studied the effect of stress (inducing non-unspecific damage of cerebral tissue), on subsequent sleep in rats, using chronic electrodes recording neocortical and hippocampal EEG as well as EMG of the neck muscles. Four different experimental models were used, one chronic and 3 acute: 1) general cerebral ischemia induced by a permanent occlusion of one or both common carotid arteries; 2) hypoxic hypoxia; 3) hypoglycemia; 4) penicillin-evoked epilepsy. Polysomnographic recording was performed daily for 3 h (09:00—12:00 h). In all four models, significant (6—8 fold) increases of paradoxical sleep (PS) percentage have been found, peaking 1—3 days after occlusion, with a complex dynamics dependent upon the stimuli used. After acute influences, the PS percentage returned to the baseline levels within 5—6 days. In case of chronic influence, this percentage returned to baseline level by 40—45$^{th}$ day after occlusion. Sharp increase of PS percentage following stressful stimuli (inducing cerebral tissue damage) seem to support hypothesis of the increase in neural tissue restitution processes during PS periods.*

***Key words**: sleep, paradoxical (REM) sleep, stress, cerebral ischemia, neuroprotection, rats*

# Перспективы скрининга психотропных препаратов в условиях, приближенных к клиническим

## Комментарий к статье Н.Н. Кудрявцевой с соавторами

**НУЦА Н.А.**

Центр физиолого-биохимических проблем, Киев, Украина

***Ключевые слова**: модель социального контакта, психотропные препараты, скрининг, патология поведения, антидепрессанты, анксиолитики*

В недавней работе [1] коллег из Института цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск) рассмотрена модель социального контакта для моделирования большого спектра психоэмоциональных расстройств (тревожная депрессия, каталепсия, сниженная коммуникативность, повышенная агрессивность, гиперкинезы, тревожность, гиперчувствительность, гиперактивность, нарушение когнитивных процессов, ангедония, алкоголизм и т.д.) у животных в условиях хронического социального конфликта. Исследования этих авторов на мышах с использованием известных психотропных препаратов, применяющихся против депрессии, тревоги или повышенной агрессивности, показали хорошее соответствие эффектам у больных людей.

Затронутая тема является чрезвычайно актуальной с точки зрения экспериментальной нейробиологии и психиатрии и нуждается в дальнейшем подробном обсуждении в отечественной и зарубежной научной печати (см., например, [2]). Следует отметить несколько возможных направлений для подобной дискуссии.

1. Насколько обоснована необходимость минимизации [1] преклинических тестирований? Возможно, на фоне увеличения числа клинических данных о побочных эффектах препаратов, необходимо обратное — максимизация преклинических испытаний.

2. Правомочно ли сравнение [1] приема плацебо пациентом с введением растворителя контрольным группам крыс (с учетом данных об анксиогенности даже одноразовых инъекций крысам и мышам)?

3. Насколько чувствителен метод социального контакта к действию антидепрессантов (по сравнению с анксиолитиками)? В частности, может ли предлагаемая модель разделить анксиолитические эффекты анксиолитиков от аналогичного действия хронически вводимых антидепрессантов?

4. Насколько чувствительна предлагаемая модель к дофаминергическим препаратам? С учетом изменений в дофаминергической системе при социальном стрессе [1], дофаминергический ряд препатов требует тестирования.

5. Насколько указанная модель (и другие родственные модели) чувствительны к антиагрессивному (в сравнении с антитревожным, антидепрессаннтным) действию препаратов?

6. Насколько однороден и специфичен «социальный компонент» подобных моделей, который может иметь отношение к целому кластеру патологий ЦНС человека, в том числе тревоге, депрессии и агрессии (о чем упоминают авторы [1]), но также и гиперактивности, психозам и аутизму? Если этот компонент неоднороден, сложно ожидать стандартизированной оценки эффективности препаратов. Если этот компонент «однороден» (что маловероятно, с учетом наших знаний о патогенезе указанных расстройств), то его малоспецифичность применительно к тревоге и депрессии затруднит использование в практике преклинических испытаний.

7. В продолжение к предыдущему вопросу, было бы целесообразно исследовать, можно ли ожидать появления моделей не тревожно-депрессивного, а психотического патогенеза на основе указанной модели.

### Список литературы

1. Кудрявцева Н.Н., Августинович Д.Ф., Бондарь Н.П. и др. Экспериментальный подход к скринингу психотропных препаратов в условиях, приближенных к клиническим // Нейронауки. — 2007. — №1. — в печати.

2. Van deer Staay J.F. Animal models of behavioral dysfunctions: basic concepts andclassifications, and an evaluation strategy // Brain Res. Revs. — 2006. — Vol. 52. — P. 131—159.

## *On perspectives in experimental screening of psychotropic drugs in conditions relevant to the clinical trial Comment on N. Kurdyavtseva and colleagues*

**Nutsa N.A.**

Center for physiology and biochemical research, Kiev, Ukraine

***Key words**: social contact model, psychotropic drugs, screening, behavioral psychopathologies, antidepressants, anxiolytics*

# *Рецензия на книгу А.И. Нельсона «Электросудорожная терапия в психиатрии, наркологии и неврологии»*

**АНТИПИН И.И., КОМИССАРОВ А.Г.**

Психоневрологический диспансер, г. Набережные Челны, Россия

Выход руководства А.И. Нельсона «Электросудорожная терапия в психиатрии, наркологии и неврологии» [1], судя по отзывам первых читателей, не остался незамеченным врачами самых разных специальностей. Монография оказалась востребованной и достаточно быстро стала библиографической редкостью. Кроме того, она оказалась замечена коллегами за рубежом, где авторитетный американский журнал «The Journal of ECT» поместил рецензию [6] на монографию А.И. Нельсона.

Александр Ильич Нельсон — признанный лидер в области изучения и применения метода электросудорожной терапии (ЭСТ). На протяжении многих лет он занимается научным обоснованием психореаниматологии*, разработкой ее проблем и формированием отечественной школы психореаниматологии. Достижениями психореаниматологии пользуются в своей повседневной работе сотни врачей в нашей стране. Первая небольшая книга автора по вопросам практического применения ЭСТ, изданная в 1995 г., обратила внимание врачей на этот метод лечения и дала толчок к самостоятельному внедрению метода в практику. В настоящее время А.И. Нельсон заведует Московским областным центром психореаниматологии на базе Московской областной клинической психиатрической больницы №23. Автор — доцент кафедры психосоматической медицины факультета повышения квалификации медработников Российского университета Дружбы народов (Москва). Международное признание теоретической и практической деятельности А.И. Нельсона выразилось во включении его представителем РФ в международную Рабочую группу по электросудорожной терапии Всемирной Федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP), а также в избрании его в 2006 г. членом редакционного совета журнала «The Journal of ECT». А.И. Нельсон возглавляет динамично развивающийся отечественный проект в сети Интернет [7], посвященный вопросам ЭСТ.

Анализ руководства по ЭСТ [1] следует предварить общими впечатлениями, полученными от знакомства с книгой. Обращает на себя внимание подача материала — автору удалось при соблюдении всех строгих норм научного труда сохранить легкий, одновременно уважительный и дружелюбно-товарищеский стиль изложения. В процессе ознакомления с монографией ощущаешь себя самостоятельным исследователем нового, но не брошенным на произвол судьбы, а умело ведомым автором. Одним из достоинств монографии А.И. Нельсона является представительный список цитируемой литературы, включающий 1460 источников на русском и английском языках (из них на русском — 276). Автору удалось выстроить материал книги таким образом, что теоретические основы в первой части руководства захватывают читателя простотой изложения и доступностью, и основанные на них практические рекомендации логично воспринимаются как призыв к действию. Такое воздействие на читателя можно объяснить только талантом и мастерством автора, за плечами которого огромный личный опыт применения ЭСТ.

Важное значение для читателей рецензируемого руководства имеет предисловие, написанное известным специалистом по ЭСТ, автором очень авторитетной и широко цитируемой монографии — «Electroconvulsive Therapy» [5] — Ричардом Абрамсом (Richard Abrams). Подробно с биографией Ричарда Абрамса можно познакомиться в *главе 5* руководства «Галерея выдающихся деятелей ЭСТ», где также упоминаются и наши ученые-сподвижники, работы которых в области ЭСТ в свое время были пионерскими (М.Я. Серейский, Г.А. Ротштейн) [3, 4] и не утратили своего значения до настоящего времени (А.И. Плотичер) [2].

Авторы рецензии не ставят перед собой цель провести детальный критический разбор всех положений монографии, а видят свою задачу в общем представлении книги и демонстрации наиболее интересных ее моментов.

*В главе 3* — «Две вещи, которых нельзя делать» — впервые для российской медицинской аудитории обозначены координаты и твердо заявлено о недопустимости применения ЭСТ по устаревшей методике, без использования общей анестезии и миорелаксантов. А.И. Нельсон пишет: «...странными и прискорбными выглядят бездумные попытки врачей... проводить ЭСТ «на живую», без наркоза и релаксации. Отсутствие подготовленных специалистов и оборудования не является оправданием — это в наши дни вполне решаемые вопросы. Особенно удивительно, когда пытаются еще и объявлять о таком лечении во всеуслышание — в публичных докладах или научных статьях».

*Глава 4* руководства посвящена истории открытия и развития ЭСТ в мире и в России. Она читается особенно легко, и в процессе осмысления материала создается впечатление, что автору в угоду цельности построения монографии не удалось разместить в руководстве значительную часть исторического материала. В истории метода поражает контраст развития ЭСТ в западном мире и в нашей стране. Имея равные стартовые возможности, ЭСТ за более чем полувековую историю применения за рубежом достигла своего современного состояния и прочно заняла место в арсенале современных и эффективных методов терапии психических заболеваний. Напротив, в СССР с 1950-х годов ЭСТ была практически запрещена, и последствия этого запрета дают о себе знать до сих пор.

* Психореаниматология — отрасль медицинской науки и практики, в которой наиболее трудные проблемы психиатрии решаются методами анестезиологии-реаниматологии.

Вторую часть книги открывает очень важная для изучения ЭСТ *глава 6*, где конгруэнтно изучаемой теме изложены основы физических процессов, реализующихся при применении ЭСТ и лежащих в основе принципов действия современных электроконвульсаторов.

Логическим продолжением этой темы является *глава 7*, в которой демонстрируются механизмы действия ЭСТ на нейроны и даются ответы на практические вопросы, например, почему определенные параметры электрического тока так важны для реализации лечебного эффекта. Важное предположение автора книги касается создания совершенно нового класса электроконвульсаторов, основанного на способности аппарата ЭСТ подстраивать свою частоту под частоту биоэлектрических явлений головного мозга. Таким образом, удалось бы реализовать модель фактически идеального электроконвульсатора, с помощью которого при минимальных значениях тока можно было бы получать максимальный терапевтический эффект. Можно надеяться, что эта идея в ближайшее время будет реализована.

«В мировой литературе по исследованию механизмов действия ЭСТ нет единого мнения» — такими словами начинается *глава 8* руководства, посвященная механизмам общего и лечебного действия ЭСТ. Со свойственной автору тщательностью и педантичностью освещены существующие теории о механизмах действия ЭСТ, от сугубо биологических до «альтернативных» психоаналитических. Совершенно современной выглядит в этом ряду комплексная теория механизма действия ЭСТ, изложенная в 1950 г. нашим соотечественником А.И. Плотичером в диссертации.

Третья часть руководства открывает важную практическую составляющую книги — обеспечение лечебного процесса. В эту часть входят главы с подробным описанием и рекомендациями по подбору персонала и необходимым штатам для обеспечения проведения процедуры. Детально описаны особенности помещения для проведения ЭСТ и формирования потоков больных. Значительный интерес представляет *глава 13,* в которой представлены современные модели электроконвульсаторов. Поражает воображение технический уровень последних современных разработок электроконвульсатора «Thymatron System IV», производимого американской компанией «Somatics». Подробные характеристики этого и других аппаратов для проведения ЭСТ также можно найти на страницах руководства. Помимо электроконвульсаторов, в следующих главах подробно описано оборудование и другие принадлежности, необходимые для проведения ЭСТ, а также предложены образцы документации, которая ведется в ходе всего курса ЭСТ. Особенно важна *глава 16*, где перечислены организационные мероприятия, снижающие риск процедуры ЭСТ.

Четвертая часть книги продолжает изложение практики ЭСТ. Ее открывает *глава 17* о показаниях к назначению ЭСТ, в которой автор руководства подробно излагает, при каких заболеваниях и состояниях, известных в психиатрии, наркологии и соматической медицине, проводилась ЭСТ. В следующей главе представлены противопоказания к ЭСТ. Автор убедительно доказывает положение, гласящее, что абсолютных противопоказаний к ЭСТ не существует, и приводит единственное относительное противопоказание: «наличие большой нестабильной внутричерепной опухоли с выраженным повышением внутричерепного давления и высоким риском вклинения ствола в большое затылочное отверстие». Данная глава хорошо иллюстрирована клиническими примерами различных патологических состояний, при которых удалось провести эффективные курсы ЭСТ, и наглядно демонстрирует, что в условиях адекватного аппаратного обеспечения и обученного медицинского персонала проведение ЭСТ (даже при наличии у больного тяжелой сопутствующей соматической патологии) не является опасным.

В *главе 19* описан объем необходимых обследований, которые должны пройти пациенты в той или иной ситуации перед курсом ЭСТ. В качестве примера автор приводит опыт США, где нет обязательных утвержденных инструкций на эту тему и каждая больница сама принимает решение об объеме обследования перед курсом ЭСТ: «чаще всего для молодых физически здоровых лиц дело ограничивается общим анализом крови, исследованием концентрации калия и натрия в крови и ЭКГ». В главе высказываются соображения автора на эту тему применительно к отечественной психиатрии.

*Глава 20* посвящена непосредственно подготовительным мероприятиям перед проведением ЭСТ. Подробно описана процедура премедикации перед ЭСТ. Две последующие главы затрагивают важные темы длительности курса ЭСТ, интервалов между сеансами и критериев прекращения ЭСТ. В таблицах обобщен массив данных различных авторов о длительности курса ЭСТ при самых разных состояниях.

В *главе 24* поднимаются важные вопросы комбинирования ЭСТ с другими видами лечения. Актуальность этой темы обусловлена частыми опасениями многих врачей по поводу допустимости комбинации ЭСТ с другими методами, в том числе со столь распространенной в психиатрии психофармакологической терапией. В главе подробно описаны лекарственные препараты, для которых есть опыт комбинирования с ЭСТ, и этот опыт практически всегда был положительным. Кроме медикаментозной терапии, автор руководства приводит примеры сочетания ЭСТ с атропинокоматозной и инсулинокоматозной терапией, с экстракорпоральной гемосорбцией, с лазерным внутривенным облучением крови и с методом гипербарической оксигенации. Несмотря на то, что эффективность некоторых из вышеперечисленных методов при психических заболеваниях не получает доказательного подтверждения у наших коллег из западных стран, эти данные заслуживают внимания, так как отечественные психиатры продолжают применять эти методы и считают их эффективными.

В *главе 25* автор затрагивает тему, малоизвестную в среде профессионалов психиатрической помощи. Несмотря на то, что поддерживающая ЭСТ известна с 1940 г., интерес к ней в последние десятилетия непрерывно растет и вызван актуальностью темы стабилизации полученных в ходе стационарной терапии ремиссий. Речь идет прежде всего о шизофрении и группе аффективных расстройств. Стоит отметить, что в этой главе автор делится с читателями опытом собственной практики проведения поддерживающей ЭСТ. Преимущества поддерживающей ЭСТ очевидны: это экономически выгодное и эффективное лечение, проводимое в амбулаторных условиях.

Часть 5 монографии А.И. Нельсона продолжает раскрывать секреты практического мастерства, и путем детальных алгоритмов описывает технику проведения электровоздействия. Эта часть книги представляет собой подробный практический курс, который поможет овладеть техникой ЭСТ даже начинающему врачу, а если этот врач окажется еще и самостоятельно мыслящим представите-

лем нашей профессии, изложенные в руководстве рекомендации обеспечат ему несомненный успех.

Часть 6 руководства посвящена возможным рискам при проведении ЭСТ. Вся история метода ЭСТ представляет собой спор между профессионалами, нескончаемой чередой исследований неоднократно доказавшими безопасность ЭСТ, и дилетантами, чаще всего антипсихиатрического толка, утверждающими, что ЭСТ влечет за собой огромный риск. Резюмируя большинство известных науке фактов, А.И. Нельсон в этой части своего труда детально излагает данные, касающиеся летальности и терапевтического риска ЭСТ, а также приводит целую *главу 34*, посвященную вопросам осложнений ЭСТ. Кто победил в давнем споре, читатель узнает после прочтения этой части книги.

Следующие главы демонстрируют возможности применения ЭСТ у беременных, пожилых, детей и подростков. И если отечественным психиатрам давно было известно о безопасности ЭСТ у пожилых и беременных, то вопросы использования ЭСТ у детей и подростков возникли в последнее время, и не всегда отношение к этому бывает однозначным. Тем не менее, как пишет в своей работе А.И. Нельсон, ссылаясь на авторитетные публикации, «в последние годы явно возрастает количество литературы в поддержку ЭСТ как безопасного и эффективного метода лечения аффективных и иных психотических расстройств в раннем возрасте». Подводя итоги главы, автор указывает, что «ЭСТ у детей и подростков на сегодняшний день признана мировым профессиональным сообществом как эффективный, безопасный, законный и этичный метод лечения, имеющий те же показания, что и во взрослой практике. Никакого догматизма: все решает соотношение «риск/польза» у конкретного пациента».

Часть 7 руководства описывает различные аспекты ЭСТ, не затронутые или лишь кратко упомянутые в предыдущих главах. Разные главы этой части книги посвящены этическим и правовым вопросам, обучению и организации, а также экономической эффективности ЭСТ. Весьма важна с практической точки зрения *глава 39*, из которой любой врач может узнать, как ему стать «электросудорожным терапевтом». Такое же практическое значение имеет и *глава 41*, в которой представлены образцы бланков, необходимых для ведения протокола ЭСТ и получения информированного согласия пациента на проведение процедуры ЭСТ.

Со свойственной автору пунктуальностью, в бланке согласия на ЭСТ учтены малейшие нюансы этической и правовой сферы, возможные в процессе документального оформления процедуры ЭСТ. В главе анализируется опыт законодательства в сфере применения ЭСТ в других странах, приводится сопоставление этого опыта с отечественной действительностью и на основе существующих законов в области здравоохранения даются предложения правового и этического характера, рекомендуемые для использования на практике в России. Варианты тестов предложенных документов ни в коей мере не противоречат «Основам законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» и Закону «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании». Врачам и пациентам не стоит дожидаться, когда чиновники из министерства обратят внимание на эти законодательные новшества и оформят их в виде приказов и инструкций. Практические врачи могут смело использовать их в своей работе и считать это этапом апробации новой документации.

Заключительная часть книги А.И. Нельсона нацелена в будущее. В ней автор погружает читателя в мир новых методов лечебного электровоздействия на мозг и рассказывает о высоких технологиях в этой области. Последняя глава руководства выполнена в виде краткого англо-русского словаря по ЭСТ, в котором можно найти основные общепринятые термины, используемые в англо-американской научной литературе, понимание которых может вызвать затруднения у русскоговорящих врачей. Автор завершает свое руководство следующими словами: «Дальнейшее развитие ЭСТ в нашей стране дает в руки врачам разных специальностей дополнительное мощное лечебное средство, а многим категориям пациентов — надежду на выздоровление».

Бесспорно, руководство А.И. Нельсона способствует развитию метода ЭСТ на его современном уровне в нашей стране, и играет важную роль в интеграции российской медицины в мировое сообщество, делает ее более понятной и открытой для международного сотрудничества. А тысячам наших душевнобольных дает шанс на выздоровление.

**Список литературы**

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

2. Плотичер А.И. Теория и практика лечения психозов электрическим шоком: Автореф. дисс. на соискание ученой степени д.м.н. — Харьков, 1950. — 23 с.

3. Ротштейн Г.А. Инструкция по электросудорожной терапии психических заболеваний // М.Я. Серейский. Терапия психических заболеваний. — М., 1948. — С. 230—254.

4. Серейский М.Я., Ротштейн Г.А. Электрошок в терапии психических заболеваний // Невропатол. Психиатр. — 1942. — Т. XI. — С. 57—65.

5. Abrams R. Electroconvulsive Therapy. 4th edition. — New York: Oxford University Press, 2002.

6. Volavka J. Book Review A.I. Nelson: Electroconvulsive Therapy in Psychiatry, Addictive Medicine, and Neurology // J. Electroconvulsive Ther. — 2006. — Vol. 22. — P. 76.

7. www.psychoreanimatology.org — Российский психореаниматологический ресурс, 2006.

## *Book review: A.I. Nelson's «Electroconvulsive therapy in psychiatry, narcology and neurology»*

**Antipin I.I., Komissarov A.G.**

Psychoneurology Clinic, Naberezhni Chelni, Russia

# *Профессор Пентти Туохимаа*

Профессор Пентти Туохимаа

В ноябре 2006 г. по достижении предельного срока для профессоров Финляндии подал в добровольную отставку с поста заведующего кафедры и профессора анатомии авторитетный ученый профессор Пентти Туохимаа, известный финский анатом, нейробиолог и биохимик, почетный международный член Российского общества биопсихиатрии и Российского нейробиологического общества.

Профессор Туохимаа родился в Финляндии в 1943 г. и обучался медицине в Университете г. Турку (1961—1969 гг.). Докторская диссертация профессора Туохимаа (1970 г., Университет г. Турку) посвящена метаболизму стероидов в мозге крыс. После преподавательской работы в Университете г. Турку (1966—1972 гг.) профессор Туохимаа работал в Рокфеллеровском университете (США, 1970—1972 гг.), университетах Парижа (Франция, Paris Sud, 1982—1983 гг.) и Магдебурга (Германия, 1991—1992 гг.). В 1973—1974 гг. профессор Туохимаа возглавлял Институт электронной микроскопии в г. Турку, а в 1973 г., в возрасте 30 лет, стал профессором анатомии в университете Тампере, где и прошла большая часть его научной карьеры. В 1989—1991 гг. профессор Туохимаа возглавлял Институт биомедицинских наук, а в 1995—2001 гг. был вице-деканом медицинской школы Университета Тампере и директором программы по исследованию стероидных гормонов.

Профессор Туохимаа отдал многие годы научной работе и был одним из самых молодых профессоров в Финляндии. В последние 20 лет темой исследований, в развитие которой проф. Туохима внес основополагающий вклад, был стероидный гормон кальциферол и его рецепторы.

Профессор Туохимаа широко известен за рубежом, многократно приглашался в качестве пленарного докладчика на международные научные конференции и конгрессы.

Профессор Туохимаа — член многих международных научных обществ и состоял в редакционных советах ряда авторитетных журналов. Он — автор более 250 публикаций, и за годы своей карьеры подготовил около 50 диссертантов.

Профессор Туохимаа стоял у истоков российско-финской зимней школы по биомедицине (CIMO Finnish-Russian Winter Schools, 1994—2007 гг.) и продолжает вносить неоценимый вклад в обучение российских ученых-биологов и медиков. Многие российские ученые имели честь работать с проф. Туохимаа, и сохраняют самые добрые воспоминания о нем как Коллеге, Ученом и Педагоге.

Многие крупные отечественные и зарубежные ученые посещали гостеприимную кафедру проф. Туохимаа. Пентти Туохимаа приложил много усилий для развития научных контактов с Россией, многократно бывал в командировках в Москве и Санкт-Петербурге, много путешествовал по стране, и хорошо знает российскую культуру. Он — почитатель творчества В. Высоцкого и обладатель обширной коллекции его песен на русском языке и в переводе на финский.

После выхода в отставку профессор Туохимаа продолжит активно следить за научными открытиями в области биохимии и нейронаук, но сможет уделить больше времени семье и своим хобби — smoke sauna и путешествиям.

Редакция журнала «Нейронауки» и многочисленные российские коллеги сердечно желают профессору П. Туохимаа многих новых личных успехов, свершений и достижений.

# Конференции по биологической психиатрии

## 2007 г.

17.03.2007 — 21.03.2007, Santiago, Chile
2nd International Congress of Biological Psychiatry
www.wfsbp.org

17.03.2007 — 21.03.2007, Madrid, Spain
The 15th European Congress of Psychiatry
www.kenes.com/aep2007

18.05.2007 — 24.05.2007, San Diego, USA
160th APA Annual Meeting
www.psych.org

3.06.2007 — 7.06.2007, Wuerzburg, Germany
1st International Congress on ADHD: from childhood to adult disease
www.danube-wuerzburg.de

June 2007, Buenos Aires, Argentina
WPA Regional Meeting, XIV Congress of the Argentinean Association of Psychiatrists
www.aap.org.ar

28.11.2007 — 2.12.2007, Melbourne, Australia
World Psychiatric Association International Congress
www.wpa.2007melbourne.com

## 2008—2009 гг.

3.05.2008 — 8.05.2008, Washington, USA
161st APA Annual Meeting
www.psych.org

19.09.2008 — 25.09.2008, Praha, Czech
XXV World Congress of Psychiatry
e-mail: raboch@mbox.cesnet.cz

16.05.2009 — 21.05.2009, San Francisco, USA
162nd APA Annual Meeting
www.psych.org

# Календарь конференций

| | | |
|---|---|---|
| **Март 2007** | | |
| 28.03.—01.04. | Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society | Gottingen, Germany |
| 29.03.—31.03. | The First International Congress on Epilepsy, Mind & Brain<br>http://www.kenes.com/epilepsy | Prague, Czech Republic |
| **Апрель 2007** | | |
| 01.04.—04.04. | 19th National Meeting of the British Neuroscience Association<br>http://www.bna.org.uk/bna2007 | Harrogate, North Yorkshire, UK |
| **Июль 2007** | | |
| 12.07.—17.07. | IBRO World Congress of Neuroscience<br>http://www.ibro2007.org/ | Melbourne, Australia |
| **Сентябрь 2007** | | |
| 04.09.—08.09. | VIIIth European Meeting on Glial Cells in Health and Disease<br>http://www.euroglialcell.org/ | London, UK |
| 15.09.—19.09. | 39th Annual General Meeting<br>of the European Brain and Behaviour Society EBBS 2007<br>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 |
| 28.11—02.12. | World Psychiatric Association 2007 International Congress<br>wpa2007@meetingplanners.com | Melbourne, Australia |
| **Июль 2008** | | |
| 12.07.—16.07. | FENS Forum 2008<br>http://fens.mdc-berlin.de/ | Geneva, Switzerland |
| 20.07.—25.07. | XXXI International Congress of Psychology (ICP)<br>http://www.icp2008.de/ | Berlin, Germany |
| **November 2008** | | |
| 15.11.—19.11. | Annual Meeting of the American Society for Neuroscience | Washington, DC, USA |

### *Конференции и школы по нейропсихофармакологии ECNP (European College of Neuropsychopharmacology) www.ecnp.nl*

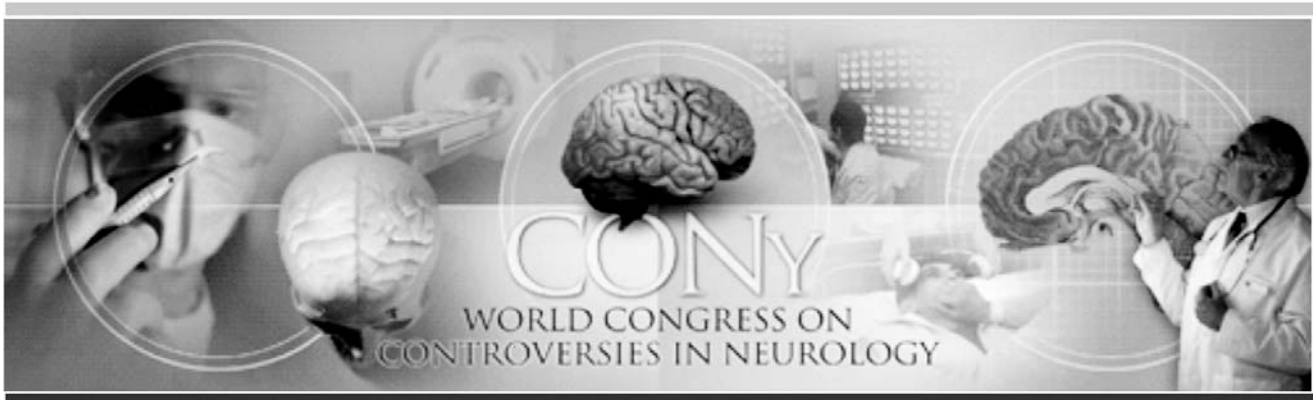
- 20th Congress of ECNP, Vienna, Austria, 13—17 October, 2007
- 2007 ECNP Workshop on Neuropsychopharmacology for Young Scientists in Europe, 8—11 March 2007, Nice, France
- 2008 ECNP Workshop on Neuropsychopharmacology for Young Scientists in Europe, 6—9 March 2008, Nice, France
- 21st Congress of ECNP, 30 August — 3 September, 2008, Barcelona, Spain
- 22nd Congress of ECNP, 12—16 September 2009, Istanbul, Turkey

### *115th Annual Convention of American Psychological Association [APA]*

San Francisco, CA, USA
16—19 August 2007
Phone: +1 202 336 5510
WWW: http://www.apa.org/

CONY

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

WORLD CONFERENCE OF
STRESS
HANS SELYE 1907–2007

including the 3rd Cell Stress Society International Congress on Stress
Responses in Biology and Medicine

*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

**Российская Академия наук**
**Физиологическое общество им. И.П. Павлова**
**Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН**
**University of Maryland Medical School**

# *Уважаемые коллеги!*

Приглашаем Вас принять участие в **3-м Международном междисциплинарном конгрессе «НЕЙРОНАУКА ДЛЯ МЕДИЦИНЫ И ПСИХОЛОГИИ» (председатели**: академик МАН, засл. деят. науки РФ **М.Г. Айрапетянц**, д.б.н. **Е.В. Лосева**), проведение которого планируется **с 12 по 20 июня 2007 года на Украине в Крыму (г. Судак).**

### *Тематика*

1. Стрессы и неврозы, эффективные подходы к профилактике и терапии
2. Память, мышление и сознание
3. Нейронауки для психологии и разработки психологов для медицины
4. Интегративная деятельности нервной, иммунной и эндокринной систем в норме и при патологии
5. Физиология сенсорных систем, использование новых экспериментальных данных в клинике
6. Межклеточные взаимодействия в нервной системе
7. Физико-химические взаимодействия в нервной системе
8. Генетические и молекулярно-биологические подходы в исследовании функций нервной системы
9. Нейрорегуляция жизнедеятельности периферических органов
10. Нейротрансплантация клеток и тканей в эксперименте и клинике
11. Экспериментальная и клиническая нейрофармакология
12. Воздействие физических факторов различной природы на нервную систему
13. Геронтологические аспекты деятельности мозга
14. Нейродегенеративные заболевания
15. Компенсаторные возможности ЦНС

### *Программный научный комитет*

**Э.Г. Акмаев**, академик РАМН (Россия)
**В.В. Шульговский**, проф. (Россия)
**Е.А. Ильин**, проф. (Россия)
**Л.М. Чайлахян**, чл.-корр. РАН (Россия)
**Г.А. Куликов**, проф. (Россия)
**W. Dimpfel**, prof. (Germany)
**В.М. Ковальзон**, д.б.н. (Россия)
**А.М. Иваницкий**, чл.-корр. РАН (Россия)
**В.Г. Пинелис**, проф. (Россия)
**В.Н. Швалев**, академик РАЕН (Россия)
**S.V. Karnup**, D.Sc. (USA)
**Ю.А. Александровский**, проф. (Россия)
**М.А. Александрова**, д.б.н. (Россия)
**A.A. Pontius**, prof. (USA)

Конгресс будет проходить в г. Судаке на базе пансионата «Звездный», расположенном на Крымском побережье Черного моря. Участники конгресса будут проживать в пансионате в номерах со всеми удобствами и с трехразовым питанием, а также, по желанию, в частном секторе. В период проведения конгресса можно совершить экскурсии по живописным местам Крымского полуострова.

### *Публикация материалов и подготовка доклада*

Резюме докладов на русском (1 стр.) и английском (1 стр.) языках (в сумме 2 стр., шрифт Arial, кегль 11, текст через 1 интервал, отступы справа 1 см, слева 1,5 см) будут опубликованы в сборнике трудов Конгресса. Просим не включать в тезисы рисунки и таблицы. Материалы высылайте в электронном виде во вложенном файле в формате DOC на адрес **sudak2007@gmail.com** до 25 марта 2007 г.

### *Адрес Оргкомитета конгресса*

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,
117485 г. Москва, ул. Бутлерова, 5А, к. 415
Тел.: (495) **334-82-19**, факс:(495) **338-85-00**
E-mail: **sudak2007@gmail.com**
д.б.н. **Елена Владимировна Лосева**, к.б.н. **Наталья Викторовна Пасикова**
Web site: http://brainres.narod.ru

**Рабочие языки Конгресса** — русский и английский.

# *XX Съезд Физиологического общества им. И.П. Павлова при Российской Академии наук*

**Уважаемые коллеги!**

Приглашаем Вас принять участие в работе юбилейного XX Съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова. Съезд состоится **4—8 июня 2007 г. в Москве**.

XX форум физиологов России приурочен к 250-летию Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, на базе которой будут проведены научные заседания. Программа Съезда будет включать широкий круг научных проблем — от молекулярной и клеточной физиологии до физиологии целостного организма, а также вопросы прикладной физиологии, преподавания физиологии, нейроинформатики и биоэтики.

**Основные формы работы съезда** — лекции, устные доклады, выставки, «круглые столы». Особое внимание и место в Программе будет уделено основной форме представления материалов — стендовым сообщениям. Рабочий язык Съезда — русский, а на сессиях с участием иностранных ученых — русский и английский. Во время съезда будет предложена разнообразная и интересная культурная программа.

XX Съезд будет уникален не только по составу и числу участников (ожидается более 1400 отечественных и зарубежных ученых), но и по характеру, поскольку он станет объединяющим для всех физиологических организаций России и СНГ. Планируется, что в работе Съезда примут участие ведущие ученые, работающие в области физиологии, врачи-клиницисты и молодые специалисты всех регионы России, а также ученые стран ближнего и дальнего зарубежья.

Для покрытия организационных расходов установлен организационный взнос 500 руб. и 200 руб. для молодых ученых (до 36 лет на дату съезда).

**Наш адрес**: Программный комитет, 117485 Москва, ул. Бутлерова 5А, ИВНДиНФ РАН, с пометкой «Съезд 2007».

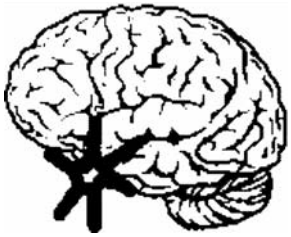
Тел.: 334-70-00
Факс: 338-85-00

http://www.mma.ru/
(Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова)

## *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 or 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

# *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 РОН.

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

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

e-mail: rsbp@mail.ru

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

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

Общество ставит перед собой следующие задачи:

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

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

# Правила оформления статей в журнал «Нейронауки»

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

**1. Общие требования к оформлению статей**

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

**2. Структура статьи**

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

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

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

4) Аннотация (не более 0,5 стр.).

5) Ключевые слова (не более 5).

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

7) Теоретические и обзорные статьи могут иметь иные подразделы.

8) Краткие сообщения печатаются без подразделения статьи на части.

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

10) После текста статьи приводится *Список литературы.*

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

12) Каждая таблица печатается на отдельном листе.

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

**3. Разделы, подзаголовки, формулы**

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

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

**4. Рисунки**

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

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

**5. Литература**

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.

Редакция также принимает к опубликованию статьи на английском языке, которые будут публиковаться в специальной секции номеров журнала. Получение авторами, публикующимися в журнале, электронных версий своих англоязычных статей позволит оперативно информировать зарубежных коллег о проводимых ими исследованиях.

**Электронная почта редакции**

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

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