

- activated protein kinase 2 in cardiac muscle cells. // J. Mol. Cell Cardiol. — 1997. — 29. — P. 2150 — 2168.
25. Залесский В.Н., Великая Н.В. Механизмы цитотоксических эффектов активных молекул кислорода и развитие апоптоза // Совр. проблемы токсикол. — 2003. — № 1. — С. 11-17.
 26. Gobb M.H., Goldsmith E.J. How MAP kinases are regulated. // J. Biol. Chem. — 1995. — 270. — P. 14843 — 14846.
 27. Maulik N., Yoshida T., Zu. Y. L. et al. Ischemic preconditioning triggers tyrosine kinase signalling: a potential role of MARKAP kinase 2. // Am. J. Physiol. — 1998. — 275. — P. H 1857 — H 1864.
 28. Das D.K., Maulik N. Preconditioning potentiates redox signaling and converts death signal into survival one. // Arch. Biochem. Biophys. — 2003. — 420. — P. 305-311.
 29. Mitchell M.B., Meng X., Brown J. et al. Preconditioning of isolated rat heart is mediated by protein kinase C. // Circ. Res. — 1995. — 76. — P. 71 — 81.
 30. Sato M., Egeleman R.M., Rouson J.A. et al. // Surg. Forum — 1998. — 48. — P. 212-215.
 31. Maulik N., Goswami S., Galang N. et al. Differential regulation of Bcl-2, AP-1 and NK-kappa B on cardiomyocyte apoptosis during myocardial ischemic stress adaptation. // FEBS. Lett. — 1999. — 443. — P. 331-336.
 32. Artuc M., Karman D., Jurgovsky K. et al. Analysis of human melanoma cell sublines displaying various levels of drug resistance against Cisplatin, Fotemustine, Vindesine or Etoposide. // Anticancer. — 1997. — 17. — P. 4359-4370.
 33. Nunez G., London L., Hockenberger D. et al. Deregulated Bcl-2 gene expression selectively prolongs survival of growth factor-deprived hemopoietic cell lines. // J. Immunol. — 1999. — 144. — P. 3602 — 3610.
 34. Hochhanser E., Kivity S., Offen D. et al. Bax ablation protects against myocardial ischemia-reperfusion injury in transgenic mice // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2003. — 284 — P. H 2351-H 2359.

В.М. Залесский, О.Б. Динник

АПОПТОЗ КАРДИОМИОЦИТІВ ПРИ ІШЕМІЧНОМУ СТРЕСІ: ЦИТОТОКСИЧНІ І РЕГУЛЯТОРНІ ПЛІВИ АКТИВНИХ ФОРМ КИСНЮ НА МІОКАРД (огляд).

На основі даних літератури про цитотоксичні і регуляторні впливи АФК на міокард автори проаналізували особливості апоптотичної загибелі кардіоміоцитів при ішемічному стресі. Показані можливі шляхи ішемічного редокс-сигналізації в клітині.

V.N. Zalessky, O.B. Dynnyk

APOPTOSIS OF CARDIOMYOCITES AND ISCHEMIC STRESS: CYTOTOXIC AND REGULATED ABILITIES OF ROS ON THE MYOCARDIUM (survey).

On the basis of literature data about cytotoxic and regulated abilities of effects of ROS on the myocardium authors were examined peculiarities apoptotic death of cardiomyocytes to ischemic stress. Possible ways of ischemic redox-signaling in the cell are analyzed.

УДК 615.03:618.33:616-053.3]:616.45-001.1/.3]:.07

Ю.И. Губский², член-кор. АМН Украины, И.Ф. Беленичев¹,
д.б.н., С.В.Павлов¹, Е.Л.Левицкий², д.б.н.,
Н.В.Бухтиярова², к.м.н.

РОЛЬ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА В ПАТОГЕНЕЗЕ СИНДРОМА ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕССА

¹ — Запорожский государственный медицинский университет

² — Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины, Киев

Уменьшение длительности, а также качества жизни прямо связано с увеличением числа нейродеструктивных заболеваний, в патогенезе которых лежит стресс. В связи с прогрессирующим ростом данной патологии среди населения промышленно развитых стран, нынешнее десятилетие было провозглашено ВОЗ "десятилетием мозга". Поэтому актуальной проблемой современной медицины остается противостояние негативным после-

дствиям психоэмоционального напряжения и стресса. Для ее решения необходимо дальнейшее развитие учения о стрессе, его пусковых и патогенетических механизмах.

Стресс — типовая адаптивная реакция организма на воздействия окружающей среды. Его определяют как совокупность неспецифических биохимических, физиологических и психологических реакций организма в ответ на действие стрессорного агента. При реализации реакции ор-

ганизма на стресс наблюдается активация симпатико-адреналовой системы, что сопровождается развитием гипергликемии, а также повышением артериального давления, увеличением частоты сердечных сокращений и другими вегетативными проявлениями [1]. Чрезмерная активация симпатико-адреналовой системы может явиться фактором риска развития артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета и других заболеваний.

В современном обществе характерно преобладание психоэмоционального стресса, тогда как эволюционно выработанными считаются реакции организма на физический стресс. Из-за неадекватности стрессорных воздействий эволюционно выработанным механизмам защиты, увеличения числа стрессорных ситуаций характерен прогрессирующий рост стрессиндуцированных заболеваний и состояний. [1, 2]. Считается, что даже пренатальный стресс в будущем негативно влияет на стрессоустойчивость организма и социальное поведение. [3]. Стресс, перенесенный матерью на разных сроках беременности, оказывает неблагоприятное действие на внутриутробное развитие плода и последующее формирование организма

вплоть до взрослого состояния [4]. Особенно неблагоприятен стресс в позднем пренатальном онтогенезе, когда происходит интеграция всех звеньев системы нейроэндокринной регуляции, отвечающей за формирование адаптивных функций взрослых животных [5].

Эта проблема до сих пор мало изучена, несмотря на то, что ее решение способствует пониманию механизмов и закономерностей формирования патологических состояний у особей, перенесших стресс во время внутриутробного развития.

Известно, что в основе возникновения и развития стресса ведущая роль принадлежит окислительным реакциям, которые приводят к увеличению концентрации активных форм кислорода (АФК) и стимуляции процессов свободнорадикального окисления [6, 7].

Молекулярный кислород является широко распространенным окислителем в живых системах. Активирование молекулы кислорода может быть вызвана следующими факторами [8, 9]:

- дискоординацией электронно-транспортных цепей митохондрий и микросом;
- снижением концентрации кислорода в тканях организма (гипоксия) и накоплением восстановленных форм пиридиннуклеотидов;
- накоплением катехоламинов, их предшественников и продуктов метаболизма;
- усилением метаболизма адениловых нуклеотидов и активацией ксантиноксидазы;
- дисбалансом микроэлементов, особенно d-подгруппы;
- усиление метаболизма арахидоновой кислоты;
- активацией миелопероксидазы — H_2O_2 -галогены (Cl, Br, I) в фагоцитах;
- активацией индуцибельной формы синтазы оксида азота (iNOS), особенно при дефиците L-аргинина;
- снижением активности антиоксидантных ферментных систем и уровня эндогенных антиоксидантов.

В настоящее время выделяют десять видов АФК, имеющих разную реакционную способность, характеризующихся различным временем жизни и выполняемыми физиологическими функциями (табл. 1).

Принято считать, что усиление перекисного окисления указывает на выход из-под контроля защитно-приспособительных реакций организма на клеточном уровне и его гомеостатических систем в целом. Патологическое влияние усиления перекисных процессов связано с образованием межмолекулярных сшивок, что приводит к изменению физико-химического состояния биомолекул.

Как было отмечено выше, пренатальный стресс (ПС) вызывает стойкое изменение окислительно-антиоксидантной системы в сторону усиления свободнорадикальных реакций [10]. Об этом свидетельствует ослабление антиоксидантной защиты и накопление окислительных форм протейнов в лимбике — гипоталамических структурах головного мозга взрослых самцов крыс, подвергшихся ПС. Вместе с тем известно, что с активацией окислительного стресса сопряжены определенные этапы синтеза PGF_{2a} и тромбоксана, а антиоксиданты увеличивают синтез PGE_2 и простаглицина и угнетают синтез тромбоксана [11]. Усиление процессов перекисного окисления является сильным ингибитором простаглициназы.

Изучение содержания простаглицлинов позволяет раскрыть роль свободнорадикального окисления в развитии пренатального стресса. Вероятность модификации конституционных и индуцибельных уровней простаглицлинов пренатальными факторами находит свое подтверждение в способности фетального мозга реагировать на неблагоприятные факторы увеличением содержания простаглицлинов. Эмбриональный мозг реагирует также на введение плодам экзогенного PGE_2 изменением термогенеза и секреции АКТГ и кортикостероидов, что дает основание думать о существовании функционально ранней системы простаглицлин — гипоталамо — гипофизарно — надпочечниковая [12].

Материнские катехоламины в высоких концентрациях ($>10^{-7}$) проникают через плаценту, уменьшая в ней кровоток и приводя к временной плацентарной недостаточности и гипоксии плода [13, 14]. Снижение концентрации кислорода в тканях организма сопровождается накоплением большого количества

восстановленных форм различных соединений, в том числе коферментов НАД $\cdot$ H $_2$, НАДФ $\cdot$ H $_2$, ФАД $\cdot$ H, убихинонов. В условиях O_2 -дефицита это приводит к одноэлектронному восстановлению кислорода до его активной формы $O\cdot^-2$. Данный процесс протекает на конечном участке электронной цепи дыхания. [15]. Механизм окислительного стресса характеризуется снижением уровня АТФ, увеличением содержания гипоксантина, превращением ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу, способной инициировать образование $O\cdot^-2$. В условиях гипоксии при восстановлении кровообращения происходит повышение уровня молекулярного кислорода и кальция, что ускоряет образование свободных кислородных радикалов, которые появляются вследствие действия ксантиноксидазы и индуцибельной формы синтазы оксида азота. Данные изменения приводят к образованию перекисей липидов, которые увеличивают проницаемость мембран для кальция и активируют фосфолипазу A_2 . В свою очередь, эти реакции запускают дальнейшую экспрессию iNOS, адгезивных молекул и выделение фактора, который активирует тромбоциты, лейкотриены, тромбоксан A_2 (TXA $_2$) и другие индукторы воспаления. Нейтрофилы генерируют супероксидные радикалы и iNO, что приводит к образованию ONOO $^-$ [16, 17]. Помимо этого при контакте нейтрофила с очагом повреждения на него воздействует широкий спектр стимуляторов (хемоаттрактанты, пектины, арахидоновая кислота, компоненты комплемента, цитокины), которые приводят к хемотаксису, поглощению и перевариванию агента, дегрануляции и выделению комплекса биологически активных веществ. Это сопровождается перестройкой окислительного метаболизма клетки, приводящего к резкому повышению потребления молекулярного кислорода и образованию его активных форм. Данный процесс происходит очень быстро, в связи с чем он получил название "респираторного взрыва". В ряде случаев, если раздражающий агент больше по своим размерам фагоцита, то нейтрофил может одновременно синтезировать не только радикалы, но и перекиси, а также химические агенты в виде гипохлорита

Основные виды активных форм кислорода

Вид АФК	Химический символ	Время полужизни, с (при 37°C)	Свойства
Супероксид-радикал	$O_2^{\cdot -}$	10^{-6}	Хороший восстановитель, умеренный окислитель. Обладает свойствами внутриклеточного мессенджера: сигнальный механизм при взаимодействии различных подтипов глутаматных и аспартатных рецепторов, регуляция активности хлорных каналов, индукция образования пор в митохондриальной мембране. Участвует в окислительной модификации SH- и NH_2 -групп низкомолекулярных соединений. Вазоконстриктор. Антисептик
Гидроксил-радикал	$OH^{\cdot}$	10^{-9}	Мощный окислитель. Чрезвычайно активен в реакциях акцепции, донирования и переноса электронов. Участвует в окислительной модификации нуклеиновых кислот, белков, липидов, простагландинов. Диффундирует на очень малые расстояния.
Перекись водорода	H_2O_2	10-100	Оксидант, характеризуется малыми скоростями взаимодействия с органическими субстратами. Обладает высокой диффузной способностью, свойствами мессенджера: активация факторов транскрипции NF- κ B, AP-1, редокс регуляция экспрессии генов.
Синглетный кислород	O'_2		Мощный окислитель
Молекулярный кислород	O_2	$>10^2$	Умеренный окислитель
Пероксильный радикал	$ROO^{\cdot}$	10^{-2}	Характеризуется низкой окислительной активностью по сравнению с $OH^{\cdot}$, но более высокой диффузией. Участвует в регуляции гемодинамики. Вазодилатор.
Алкоксильный радикал	$RO^{\cdot}$	10^{-6}	Эффективен при взаимодействии с липидами, приводит к их окислительной модификации. Окислительные свойства на уровне $OH^{\cdot}$.
Моноксид азота	$NO^{\cdot}$	10^{-3}	Умеренный окислитель, хорошо диффундирует, хороший восстановитель. Обладает свойствами медиатора, вторичного мессенджера или нейромодулятора. Участвует в образовании межнейронных контактов, вазодилатор, экспрессии генов, иммуногенезе, активации гуаниловой циклазы.
Пероксинитрит	$ONOO^-$	10^{-7}	Мощный окислитель. Участвует в реакции нитрования белкового тирозина, окислении SH-групп и металлопротеинов, разрыве цепей ДНК, активирует поли-(АДФ-рибоза)-полимеразу, регулирует уровень внутриклеточного НАД. Характеризуется более низкой, чем у $NO^{\cdot}$, но более высокой, чем у $OH^{\cdot}$ диффузной способностью.
Гипохлорит	OCl^-	10^{-6}	Мощный окислитель. Характеризуется более высокой, чем у $ONOO^-$ диффузной способностью, участвует в окислении сульфоновых и дисульфоновых групп белков и ДНК, хлорировании тирозина. Является редокс-регулятором клеточного сигнала через тирозинкиназу.

ОСI⁻, гипобромита ОВr⁻, гипоидита ОI⁻, обладающие выраженным цитотоксическим действием [18].

Стимуляция катехоламинами свободнорадикальных процессов в эмбриональном периоде может быть следствием двух причин:

1. Возникновения в организме под влиянием катехоламинов генерализованных ишемических нарушений гемодинамики в отдельных органах, которые, в свою очередь, ведут к генерализованному усилению свободнорадикальных процессов;
2. Индукции свободнорадикальных процессов непосредственно самими катехоламинами.

Первый путь инициации свободнорадикального окисления особенно вероятен в органах — мишенях [15, 19]. Другой путь может реализоваться за счет образования активных форм кислорода как при биосинтезе адреналина (переход тирамина в октопамин), так и при окисления адреналина в аденохром (переход адреналина в семихинон, а семихинон в хинон).

Кроме того, стимуляция катехолсодержащих нейронов ведет к накоплению аналогов катехоламинов 6 — гидроксидопамин и 6 — аминодопамин, которые при аутоокислении также генерируют O₂⁻, O₂²⁻ и ОН. При этом важное значение имеет содержание норадреналина, который может играть роль "тушителя" активных форм кислорода, а также величины активности супероксиддисмутазы и каталазы, которые в определенных условиях ингибируют аутоокисление 6-гидроксидопамин. Участие катехоламинов в продукции АФК может также реализоваться через интенсификацию глюкозомонофосфатного шунта в нейтрофилах с усилением ими продукции O₂⁻. Так, аденохром в 10 раз активнее адреналина, а образование аденохрома может способствовать окислению адреналина миелопероксидазой [15, 20].

АФК в условиях антиоксидантной недостаточности, развивающейся в условиях стресса, "атакуют" макромолекулы мембраны и других органелл нейрона, что приводит к их окислительной модификации и деструкции. Мембраны нейронов характеризуются высоким содержанием арахидоновой, дезоксигексаеновой и других жирных полиненас

щенных кислот, легко окисляемых под действием АФК, особенно супероксидрадикала и гидроксилрадикала. Окисление жирных кислот мембран идет по свободнорадикальному механизму с промежуточным формированием нестабильных алоксильных и пероксильных радикалов и, в конечном итоге, с образованием стабильных карбонильных продуктов: n — алкеналей, 2-алкеналей, 2,4-алкандиенов, алкантриенов, α-гидроксиналей, гидропероксиалкенов, малонового диальдегида [20–22]. Большинство этих продуктов являются цито- и геномотоксичными, легко взаимодействуя с макромолекулами белков и нуклеиновых кислот, модифицируя рецепторные структуры и синаптические трансмиттеры путем образования межмолекулярных сшивок. [20]. Окислительное повреждение молекул белков и нуклеиновых кислот происходит также под действием АФК.

Важной особенностью нейронов является тот факт, что АФК непосредственно участвуют в процессе возбуждения. В глутаматергических структурах мозга имеется два типа глутаматных рецепторов — ионотропные и метаботропные, которые различаются как по локализации, так и по функциональному значению. Ионотропные рецепторы связаны с соответствующими ионными каналами, активация которых обеспечивает электрическую активность нейронов, в то время как метаботропные — модифицируют клеточный метаболизм благодаря образованию в активированном нейроне вторичных мессенджеров через посредство G — белков [23].

В соответствии с различием в структуре лигандов, ионотропных рецепторов, они подразделяются на активируемые α-амино-3-гидроксис-5-метилизоксазол-4-пропионовой кислотой (AMPA) и N-метил-D-аспаратом (NMDA). Метаботропные глутаматные рецепторы подразделяются на три группы:

1. Рецепторы, чьи G-белки обеспечивают высвобождение внутриклеточного кальция при участии фосфотидилинозитола, агонистом которого является 3-гидроксис-фенил глицин (3-HPG);
2. Объединяет рецепторы, которые активируются 1-амино-1,3-циклопентан дикарбоновой кислотой (ACPD). G-белки этих ре-

цепторов обеспечивают отрицательную регуляцию аденилатциклазы и приводят к снижению уровня цАМФ;

3. Рецепторы активируются 2-амино-4-фосфонобутиратом (AP-4) и подавляют продукцию цАМФ [24].

Активация NMDA-рецепторов на постсинаптической мембране глутаматергического синапса приводит к открытию каналов, пронизываемых для ионов натрия и кальция и калия. Следствием активации данных рецепторов является внутриклеточная продукция различных АФК, в особенности супероксид аниона и гидрокси — радикала, посредством активации Са-зависимой NO — синтазы [25, 26]. При дефиците аргинина NO-синтаза может образовывать супероксид — анион. В условиях несбалансированного образования O₂⁻ и NO возможно формирование пероксинитрита, что может вызвать существенное повреждение клеточных структур нейрона.

AMPA- рецепторы также являются представителями ионотропных рецепторов. В результате их активации генерируется возбуждающий потенциал. За счет реализации Na⁺- и K⁺- токов эти рецепторы обеспечивают быстро формирующиеся волны электрической активности. Все три класса ионотропных рецепторов проявляют взаимное влияние друг на друга [27].

Активация нейронов при посредстве каинатных AMPA- рецепторов также приводит к Са- зависимой генерации внутриклеточных АФК.

NMDA- рецепторы ответственны за токсическое действие глутамата, проявляющиеся при нарушениях функций нейрона, что приводит к избыточной продукции NO или O₂⁻. [28, 29]. Поэтому данный факт является патогенетическим обоснованием применения антиоксидантов в нейропротективной терапии пренатального стресса.

Упомянутая выше модификация NMDA- рецепторов под влиянием АФК является примером обратной связи, которая привела к формированию представлений о "redox- регуляции" ионотропных рецепторов [30]. Согласно "redox- гипотезе", баланс между прооксидантами и антиоксидантами в нейрональной клетке управляет формиро-

ванием так называемой долговременной памяти и процессом обучения. Данная гипотеза объясняет в некоторой степени нарушения когнитивно-мнестических функций у потомства, перенесших пренатальный стресс.

В настоящее время накоплены многочисленные данные, касающиеся механизмов окислительного повреждения белковых молекул АФК [31 — 36]. Так, Dean и соавт [37] считают, что в состоянии окислительного стресса атаке за счет АФК подвергаются белки плазматических мембран. Подтверждением этого может служить феномен, названный Бергельсоном [38] "молекулярной памятью липидов". Суть его заключается в том, что многие краткосрочные события, протекающие в белковой молекуле клеточной мембраны, влияют на долговременные параметры функционирования мембранного бислоя. При воздействии соответствующего агента на

мембранный белок- рецептор конформация последнего изменяется, что индуцирует изменение как белок — липидных контактов, так и состояние липидов, окружающих белок. Это нарушение в состоянии липидов сохраняется и после отщепления лиганда от рецептора, т.е. служит способом закрепления рецептора в возбужденной конформации. Таким образом, "память" липидов обеспечивает усиление сигнала, передаваемого из внешней среды на клеточную мембрану. Подтверждением первичности окислительной модификации белка (ОМБ) также свидетельствуют исследования Koji Uchida, Massamichi Kanematsu [39] и других авторов [40, 41]. По их мнению, наиболее выраженные изменения при окислительном стрессе наблюдаются в области анулярных липидов, что говорит о ведущей роли модификации белков в окислительной деструкции клеточной мембраны. Miyata T и соавт.[42] проводили

инкубацию арахидоновой кислоты с окислительно модифицированным белком *in vitro*, при этом наблюдалось образование малонового диальдегида и 4 — гидроксинафтола, т.е. модифицированный белок — потенциальный стимулятор перекисного окисления липидов.

В окислительную модификацию белков вовлекаются различные аминокислотные радикалы (табл. 2).

Отрицательный эффект окислительно — модифицированных белков в клетке, по мнению ряда авторов [43, 44], связан с тем, что окисленные белки способны выступать в качестве источника свободных радикалов, истощать запасы клеточных антиоксидантов, таких как аскорбиновая кислота и глутатион. В опытах *in vitro* показано, что продукты свободнорадикального окисления белков опосредуют окислительные повреждения ДНК. Также ОМБ приводит к снижению функции белков в цепи переносчиков

Таблица 2

Модификация белков активными формами кислорода

Модифицируемая группа	Окислитель	Модификация	Примечания
Цистеин	CAP, OH•, OCl ⁻	Сульфоновые, дисульфидные группы	S-S- связи
Метионин	OH•, OCl ⁻ H ₂ O ₂ , O ₂ ⁻	Сульфоксиды	Легко подвергаются дальнейшему окислению
Гистидин	CAP, O ₂ ⁻	2- оксо- гистидин	Вызывает поперечные сшивки белков
Пролин, аргинин	Различные АФК	Образование полуальдегидов	Активация поперечных сшивок
Триптофан	Пероксинитрит	Образование 6- нитротриптофана	Образование флуоресцентных продуктов
Фенилаланин	OH•	—	Образование битирозольных радикалов.
Тирозин	АФК, OCl ⁻ NO	Нитрование, хлоринирование или образование битирозиновых сшивок	Ингибирование передачи клеточного сигнала через тирозинкиназу блокированием фосфорилирования тирозина
Концевые NH ₂ - группы белков	Гипохлорит	Образование белковых карбонил	Легко образуют поперечные сшивки

электронов, активности АТФ-азы, избирательности действия транспортных пор. Изменение Red/Ox — потенциала митохондриальной мембраны может вызывать дисфункцию каскада дыхательной цепи [45]. Таким образом, окисленные протеины являются не только "свидетелями", но и активными участниками свободнорадикального повреждения клетки. Так, А.В. Вьюшина и соавт. [46] отмечают волнообразные скачки процесса перекисного окисления белков в течении постнатального онтогенеза у пренатально стрессированных крыс, что, по их мнению, свидетельствует о дисбалансе в системе перекисное окисление — антиоксиданты, который наиболее ярко выражен в начальный период онтогенеза, когда происходит формирование и созревание ЦНС.

Окислительная модификация белковых молекул приводит к нарушению способности мембран нейронов генерировать, проводить и воспроизводить нервный импульс, нарушениям рецепторных, медиаторных, энергетических, секреторных и метаболических систем нейрона [47, 48]. Так, гидроксилрадикал и пероксинитрит модифицирует тирозинкиназу (ключевое звено нейротрофики), Na-K-АТФ-азу, ксантиндегидрогеназу, СОД, глутаматдекорбасилазу и другие ферменты, участвующие в утилизации глутамата в астроглии. Кроме того, АФК (пероксинитрит и гидроксилрадикал) модифицируют антиапоптозные

белки (bcl-2 и другие), снижая их функции, а избыток NO-радикала усиливает синтез проапоптотических белков (FAS и APO-1). Кроме того NO-радикал усиливает экспрессию каспаз, которые относятся к семейству IL-1 β — конвертирующих протеаз, причастных к разветвлению цепи апоптоза [21].

Феноменология нейродеструктивных расстройств пренатально стрессированных плодов довольно точно соответствует современным представлениям об апоптозе как о биохимическом механизме уничтожения определенных популяций нервных клеток [49, 50].

Итак, гиперпродукция АФК и стимуляция свободнорадикального окисления в условиях пренатального стресса приводит к следующим повреждениям нейрональной клетки:

1. АФК в условиях антиоксидантной недостаточности, повреждают белки, липиды, ДНК, что приводит к нарушению структуры и функции клеточных мембран. Интенсификация процессов окислительной модификации компонентов клеточной мембраны мозга может явиться причиной изменений, связанных со способностью мембран генерировать, проводить и воспроизводить нервный импульс с нарушением рецепторных, медиаторных и энергетических систем;
2. Повышение концентрации оксида азота, супероксидного радикала приводит к развитию

"митохондриальной" патологии, энергетическому дефициту и гибели клетки;

3. АФК способны вызвать экспрессию провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF-2 цитокины, TNF), включающихся в каскад апоптотических процессов;
4. АФК повреждают структуру антиапоптотических белков (bcl2), снижая их функциональную активность, и, опосредованно, через активацию каспаз усиливают экспрессию проапоптотических белков (APO 1, FAS);
5. АФК посредством вызванных нейроиммунноэндокринных изменений в тканях мозга пренатально стрессированных животных способны спровоцировать развитие когнитивного дефицита в более отдаленные сроки онтогенеза.

Таким образом, индукция АФК и дальнейшая активация свободнорадикального окисления при пренатальном стрессе является одним из важных звеньев патогенеза нейродеструктивных процессов, вызывающих каскад необратимых нарушений в нейроиммунноэндокринных взаимодействиях, метаболизме и структуре нейрона. В связи с этим изыскание стресспротективных средств, обладающих нейропротекторной активностью, и разработка способов фармакологической коррекции патологических последствий пренатального стресса является актуальной проблемой фармакологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Edwards A.V. // Equine G. — 1997. — Vol.24 — P.109-117.
2. Л.А. Гойкова, Е.В. Зорян, Е.Н. Анисимова, К.Г. Гуревич // Вопр. биологической, медицинской и фарм. химии — 2004. — №3. — С. 14-20.
3. Weinstock M // Neurosci Biobehav. Rev. — 1997. — Vol.21, №1 — P. 1-10.
4. Угрюмов В.В. Механизмы нейроэндокринной регуляции. — М.: Медицина, 1999. — 299 с.
5. Шалапина В.Г., Зайченко И.Н., Ордян Н.Э. и др. // Рос. физиол. журнал. — 2001 — Т. 87, №9. — С. 1193 — 1201.
6. Лисицина Т.А., Васильева И.М., Дурнев А.Д. и др. // Докл. РАН. — 1999. — Т.365, №2. — С. 263 — 266.
7. Baibor B. // Braz. G. Med. Biol. Res. — 1997. — Vol.30, №2. — P. 141 — 155.
8. Беленичев И.Ф., Коваленко С.И., Дунаев В.В. и др. // Ліки. — 2000. — № 4. — С.65-69.
9. Szabo C. // Brain Res. Bull. — 1996. — Vol. 41. — P. 131-141.
10. Ткачук С.С. // Вісник пробл. біол. і мед. — 1999. — №7. — С.73-79.
11. Suto G., Kirlay A., Plourde V. // Digestion. — 1996. — Vol 57, №2. — P. 135-140.
12. Ткачук С.С., Пішак В.П., Мислицький В.Ф. // Клінічна та експериментальна патологія. — 2002. — Т.1, №2. — С. 21-27.
13. Роде В., Окава Т., Штатт Ф. и др. Онтогенетические и генетико — эволюционные аспекты нейроэндокринной регуляции стресса. — Новосибирск: Наука, 1990. — 404с.
14. Резников А.Г., Носенко Н.Д., Тарасенко Л.В., Синицин П.В., Полякова Л.И. // Эндокринология. — 2000. — Т. 46, №1. — С.34-38.
15. Губский Ю.И., Беленичев И.Ф., Коваленко С.И., Левицкий Е.Л., Марченко О.М. // Современные проблемы токсикологии. — 2004. — №3. — С. 7-14.
16. Rice M. // Trends Neuro Sci. — 2000. — Vol. 23. — P. 209-216.
17. Stoklasova A. // Sb. veb. pr leh. Fran. Hradci Kralove. — 1992. — Vol.32, №1. — P. 157-168.
18. Новиков В.В. Стресс. Современный патофизиологический подход к лечению. — Харьков: Консум, 2002. — 270с.
19. Смирнов А.В., Миронова О.П., Зарубина И.В. // Вопр. биол., медицинской и фарм. химии. — 1999. — №2. — С.30-33.
20. Landrey M., Nuttal S., Maxwell S. R. // Ann. Clin. Biochem. — 1998. — 35, №4. — P. 553-554.
21. Heinecke G., Li W., Daehnke H.L. et al. // G. Biol. Chem. — 1993. — Vol. 25, №3. — P. 8752-8759.
22. Дунаев В.В., Губский Ю.И., Беленичев И.Ф.,