

*И.Ф. Беленичев, д.м.н., Е.Л. Левицкий, *д.б.н., С.В. Павлов, к.м.н., Н.В. Бухтиярова, к.м.н., Г.А. Жернова, О.П. Ленчук, Л.П. Бабенко 2*

РОЛЬ ГЕНА РАННЕГО РЕАГИРОВАНИЯ C-FOS В НОРМЕ И В НЕЙРОДЕСТРУКТИВНОЙ ТОКСИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ. ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОКОРРЕКЦИИ НЕЙРОПЕПТИДНЫМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Запорожский государственный медицинский университет

* — Институт биохимии им. А.В. Палладина НАН Украины, г.Киев

** — ГУ "Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины", г.Киев

*** — Медицинский институт Украинской ассоциации народной медицины, г. Киев

Последнее десятилетие уходящего века не случайно было объявлено Всемирной организацией здравоохранения "десятилетием мозга". Церебральные патологии по распространённости занимают третье место среди населения стран Европейского союза и Американского континента, уступая лишь заболеваниям сердечно-сосудистой системы и злокачественным новообразованиям. Заболевания головного мозга деструктивного и дегенеративного характера приводят не только к уменьшению продолжительности жизни населения, но и ограничивают социальную активность человека в силу развития когнитивного дефицита, ограничивая способность индивидуума к мышлению, обучению, адекватному восприятию информации и принятию решений. Список церебральных патологий, сопровождающихся нарушениями когнитивных функций, достаточно велик и включает в себя травму мозга, хроническую церебро-васкулярную недостаточность, постгипоксическую энцефалопатию, нейроинфекции, хронический алкоголизм, задержку развития у детей, поражения мозга нейродегенеративного характера [1, 2]. Нарушение когнитивных и ассоциативных функций в условиях церебральных патологий протекают на фоне выра-

женных структурных изменений тканей мозга за счёт угнетения процессов биоэнергетики, развития глутаматной "эксайтотоксичности", гиперпродукции активных форм кислорода, снижения активности антиоксидантных систем, приводящих, в конечном итоге, к развитию апоптоза. Именно активация апоптоза, по мнению многих исследователей, является первопричиной развития стойких нарушений когнитивномнестических функций ЦНС [3-6].

Биохимические и морфоцитологические признаки апоптоза выявляются в большом спектре экспериментальных нейродегенеративных расстройств: транзиторной церебральной ишемии, вызванной окклюзией церебральной артерии; интрацеребральной геморрагии; на моделях эпилептогенных судорог; локальном термическом повреждении мозга. Апоптоз включается в патологии любых проявлений ишемических и травматических повреждений нервной ткани, включая нарушения спинного мозга, деменциальные изменения, связанные с развитием болезней Альцгеймера, Паркинсона, сенильной деменцией, врожденными патологиями мозга и др. Таким образом, можно говорить о нейроапоптозе как новом патобиохимическом механизме нейродегенеративных расстройств широкого спектра [4, 7-9].

Основное свойство апоптоза как принципиально нового морфо-биохимического процесса, отличного от некроза — это включение специализированных биохимических механизмов, в результате которых происходит повреждение молекулы ДНК и уничтожение белоксинтезирующих структур [10, 11].

Регуляция апоптоза в нервной системе осуществляется многочисленными сигнальными механизмами. Причем, пути реализации этого процесса могут быть различными: нарушение энергетического потенциала митохондрий, образование активных форм кислорода (АФК), модуляция факторов транскрипции (p53, AP-1, NF-kB), прямая активация генов раннего реагирования (c-jun, c-fos) [12, 13].

В настоящее время выделены три фазы апоптоза:

1. Инициации (индукции).
2. Эффекторная.
3. Деградации.

В качестве иницирующих апоптоз факторов могут выступать: избыток глутамата, депривация ростовых факторов, свободно-радикальное окисление, гипогликемия. Первичная реакция со стороны нервной клетки на апоптотическое воздействие, по-видимому, реализуется генами раннего реагирования. Активация этих генов рассматривается как один из основных, сохранившихся в эволюции компонентов нейронального ответа на повреждение [8, 12, 14]. Протеины генов раннего реагирования — c-jun, c-fos — образуют димеры с другими белками — D-Jim, ATF (активизирующий фактор транскрипции), в результате чего образуется AP-1 комплекс. При этом механизм активации апоптоза генами раннего реагирования c-jun, c-fos, а также их продуктом — фактором транскрипции AP-1, по-видимому, обусловлен либо синтезом патологических белков, либо индукцией образования гипотетического апоптотического фактора. Активация генов немедленного реагирования в нейроне может осуществляться через протеинкиназный каскад р21 gas — MAPK или сфингомиелиназо-церамидный сигнальный путь. В результате повышается транскрипция этих генов, что способствует развитию апоптоза [15, 16].

Среди факторов индукции апоптоза следует отметить образова-

ние АФК как "извращенного" пути окислительного метаболизма в клетке. Считается, что повреждения, развивающиеся в результате аноксии или ишемии ткани любого уровня, обязаны, в первую очередь, образованию АФК. Первичным источником АФК оказываются митохондрии, которые играют ключевую роль в энергетическом обеспечении клетки. Ныне существует обобщенное клиническое понятие "митохондриальная патология": повреждение мембран митохондрий ведет к образованию супероксидных радикалов, которые, реагируя с NO, образуют пероксинитриты, а также "повреждающие" молекулы АФК [17-21].

В недавних исследованиях было установлено, что нарушение "нормальной" аккумуляции Ca^{2+} митохондриями, а также высвобождение апоптогенных белков из поврежденных митохондрий в цитозоль служат механизмами, ответственными за индукцию апоптоза. В этом контексте существенна роль одного из нейротрофических факторов — фактора некроза опухоли (TNF), с которым связаны открытие пор в митохондриях, последующий разрыв их мембраны и высвобождение проапоптотических белков в цитозоль клетки. В настоящее время выделяют следующие факторы, последовательно включающиеся в апоптоз нервных клеток:

1. *Гиперпродукция эксайтотоксических (excitotoxic — возбуждающие) аминокислот* и длительная активация глутаматных рецепторов, выраженные при нарушении функции нервных клеток вследствие возрастных нейродегенеративных процессов, болезни Альцгеймера, паркинсонизме, при остром нарушении мозгового кровообращения.
2. *Образование АФК*, которые стимулируют синтез провоспалительных цитокинов, включающихся в каскад апоптотических процессов.
3. *Гиперэкспрессия генов раннего реагирования c-fos, c-jun*.
4. *Экспрессия группы рецепторов и проапоптотических белков* (FAS, APO-1 p53 и др.). Один из наиболее значимых в этой группе — белок p53.
5. *Включение каскада протеолитических реакций*, приводящих к расщеплению белков ядерного

матрикса, дестабилизации структуры хроматина ядер, фрагментации ДНК, нарушению репликационной и метаболической функций клетки. Среди ферментов, причастных к разветвлению цепи апоптоза, ведущее место принадлежит каспазам, относящимся к семейству 1-интерлейкин-конвертирующих протеаз.

6. *Участие специфических регуляторных белков, препятствующих реализации программы апоптоза*. Один из них — белок bcl-2, оказывает защитное действие на многие типы клеток, пребывающие в неблагоприятных условиях. В исследованиях in vitro для оценки апоптоза используется отношение белков bcl-2/Bax; избыток первого способствует выживанию клетки, избыток второго — ее гибели. Предполагают, что антиапоптотическое действие bcl-2 связано с нормализацией функции митохондрий, которые участвуют в реализации апоптоза. Конкретными механизмами этого процесса являются: 1) блокирование высвобождения из митохондрий цитохрома — C; 2) участие bcl-белков в формировании трансмембранных митохондриальных пор, что определяет трансмембранный потенциал, а также высвобождение различных активных соединений и ионов из митохондрий; 3) возможность проникновения этих белков в липидные структуры мембран и формирование ионных каналов, что имеет значение в субклеточном распределении Ca^{2+} между ядром, митохондриями и эндоплазматическим ретикуломом [12, 22-25].

Баланс про- и антиапоптотических механизмов связан с оксидом азота (NO), различные пути образования которого могут определять как цитотоксическое, так и цитопротекторное его действие. Длительная генерация NO, опосредуемая гиперэкспрессией гена c-fos, провоцирует развитие апоптоза: усиливается синтез белка p53 и активируются протеазы из семейства каспаз. Следует отметить, что каспазы, расщепляя как ядерные, так и цитоплазматические белковые структуры нейрона, участвуют не только в эффекторной стадии, но и в фазе дегерации апоптоза, выступая в каче-

стве основного повреждающего фактора в этом процессе [3, 18, 26]. Принято считать, что каскад апоптотических процессов может быть спровоцирован: прямым действием на геном нервной клетки (АФК, ONOO⁻), через нейромедиаторы (глутамат), либо причинами, связанными с ее ишемией, физическим повреждением, реперфузией, токсическим воздействием [25-27]. Биохимические процессы, сопровождающие апоптоз, проявляются экспрессией специфических генов и синтезом особых белков клетки, запускающих реакции апоптоза. Подобная полиэтиологичность предопределяет инициацию апоптоза при многих патологических состояниях — как всего организма, так и отдельных его органов или клеточных популяций [28].

Биохимические и цитоморфологические исследования апоптоза выявляют несколько стадий его развития в поврежденной нервной ткани: непосредственную и отсроченную. Как правило, исходное повреждение ткани не ограничивается областью воздействия разрушающей силы, а, продолжаясь во времени, захватывает первично интактные клетки и приводит к расширению очага повреждения [28].

Экспериментальными работами последнего десятилетия показана значительная роль гиперэкспрессии генов раннего реагирования c-fos в развитии апоптоза нейрональных клеток при нейродегенеративных токсических заболеваниях. Так, в условиях гиперпродукции АФК нейробиохимическими и биоэнергетическими системами головного мозга, в условиях ишемии головного мозга, а также при ряде других нейродегенеративных токсических патологиях происходит активация экспрессии редокс — чувствительных генов, многие из которых необходимы для защиты клеток от токсических эффектов окислительного стресса [4, 21, 28]. Так, при нормальной концентрации кислорода в окружающей клетке среде (нормоксия) под действием АФК происходит в основном активация JunB, ATF-2- факторов транскрипции, а в условиях окислительного стресса — преимущественно факторов c-Jun и c-fos. Активация именно этих факторов транскрипции в условиях гиперпродукции АФК объясняется

тем, что JunB и c-fos содержат в своих ДНК — связывающих доменах высокочувствительные к АФК остатки цистеина -Cys 252, Cys154, Cys61. Окисление их SH-групп приводит к обратной инактивации AP-1 и NF-κB. Помимо этого, белок c-fos непосредственно участвует в процессе фрагментации ДНК и инициировании процессов апоптотической гибели клетки [3, 12, 13, 25].

Кроме того, рядом работ показано, что существенную роль в гиперпродукции NO при нейродегенеративных заболеваниях принадлежит индуцибельной NO-синтазе, которая экспрессируется под действием генов немедленного реагирования — c-fos, JunB и фактора транскрипции AP-1 [3, 14, 18, 19, 29].

C-fos был одним из первых генов, для продукта которого было показано участие в регуляции транскрипции. Этот ядерный ген представляет собой одну из основных ядерных мишеней для передачи сигналов регуляции клеточного роста и трансформации, вовлечен во множество клеточных функций, в том числе в процессы клеточной пролиферации и дифференцировки [30-32].

Ген раннего реагирования c-fos быстро и вместе с тем временно активируется в ответ на воздействия самого широкого спектра стимулов. Он находится под контролем множества сигналов — передающих систем. Так, при действии разнообразных факторов, приводящих к активации клеточной пролиферации или дифференцировки, максимум экспрессии гена c-fos наблюдается обычно через 30 — 45 мин после воздействия. Промотор гена c-fos обладает сложной организацией, обуславливая необходимые функциональные свойства этого гена, связанные с клеточной дифференцировкой и пролиферацией, а также с целым рядом стрессовых реакций. При взаимодействии внешних факторов с клеточной поверхностью специфично активируются внутриклеточные процессы, приводящие к взаимодействию определенных транскрипционных факторов с промотором гена c-fos. В зависимости от характера воздействия, может активироваться большой набор путей передачи сигнала, центральную роль в которых играют как мембранные компоненты (рецепторы, G-белки и Ras-белки, адаптер-

ные белки, тирозин-специфичные протеинкиназы), так и цитоплазматические протеинкиназы (PKC, PKA, компоненты MAP-киназного каскада). Несмотря на линейный характер многих путей передачи сигнала, многие их компоненты взаимодействуют с сопутствующими факторами, что усложняет сигнал-передающую сеть и в то же время обогащает возможности тонкой регуляции экспрессии гена c-fos [33-35].

Анализ промоторной области гена c-fos показал ее сложную организацию. В этом регионе находятся многочисленные взаимозависимые регуляторные элементы, ответственные за индукцию c-fos и базальный уровень его экспрессии (рис.1) [36].

В состав промотора c-fos входят несколько сайтов, связывающих не-

ласть обладает сложной организацией. При этом некоторые промоторные элементы c-fos гена находятся под контролем как PKC-, так и cAMP — зависимых путей. Поэтому именно на уровне промотора гена c-fos и осуществляется взаимодействие этих сигнальных путей [36-39].

Помимо участия в процессах апоптотической гибели нейронов, гену c-fos принадлежит важная роль и в физиологических функциях организма. Так, Анохин и соавторы установили, что данный ген идеально подходит на роль универсального зонда для картирования мозга [40]. Ген c-fos обладает рядом уникальных свойств. Во-первых, в неактивном состоянии клетки он "молчит", у него практически нет "фоновой" уровня активности. Во-вторых, если в клетке начинаются какие-либо

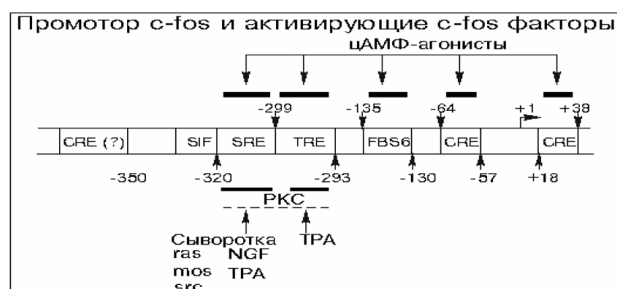


Рис.1. Схема промоторной области гена c-fos

идентифицированные факторы. Эти сайты названы FBS 1 — 6 ("fos promotor binding site"), и первый из них (FBS-1) расположен в позиции -499/-508 п.н. от точки начала транскрипции. С элементом FBS-2 взаимодействует неизвестный белок с молекулярной массой 59 кДа, и это взаимодействие коррелирует с митотической активностью клеток [36].

Помимо элементов, определяющих (в большинстве случаев) индукцию гена c-fos, некоторые промоторные элементы служат для связывания факторов, подавляющих транскрипцию. Один из таких элементов — RCE ("retinoblastoma control element"), связывающий продукт гена восприимчивости к ретинобластоме — белок Rb. Кроме того, элементы SRE и CRE в определенных физиологических условиях также определяют угнетение транскрипции гена c-fos.

Таким образом, в связи с большим количеством путей, активирующих ген c-fos, его промоторная об-

ласть обладает сложной организацией, он очень быстро откликается на них, синтезируя РНК и белки. В-третьих, он универсален, то есть активируется в самых разных отделах центральной нервной системы — от спинного мозга до коры. В-четвертых, его активация связана с обучением, то есть с формированием индивидуального опыта. Многочисленные экспериментальные исследования показали, что ген c-fos не реагирует на очень сильную стимуляцию, например световую, звуковую или болевую, в тех случаях, когда воздействие не несет в себе элементов новизны. Но как только ситуация обогащается новой информацией, ген "просыпается" [40, 41]. На системном уровне активность генов в мозге при обучении переходит под когнитивный контроль. Так, в эксперименте мышей помещали в камеру, где им пришлось перенести серию слабых электрокожных раздражений. В ответ на это в нескольких областях мозга — в коре, гиппо-

кампе и мозжечке бурно экспрессировался *c-fos*. Однако если эту процедуру проводить ежедневно, то на шестой день ген уже не отвечает, мыши по-прежнему реагируют на удар током, но он для них становится уже не новым, а ожидаемым событием. Можно вновь вызвать активацию *c-fos*, если в очередной раз поместить мышей в камеру — и не подвергать их уже привычной процедуре. И в том и в другом случае ген отмечает событие, когда внешние стимулы не согласуются с матрицей индивидуальной памяти. Такое рассогласование происходит при любом усвоении новой информации, и поэтому ген *c-fos* — неизбежный спутник познавательных процессов в мозге [42]. Исследования Erdtmanna-Vourliotis M. и соавт. показали усиление экспрессии гена *c-fos* при наркотизации крыс [43]. Так, при повторном введении морфина увеличивалась экспрессия *c-fos* в стриатуме, прилежащем ядре, зрительном бугорке, в цингулярной, пириформной, фронтальной коре и других структурах головного мозга крыс Вистар. Кроме того, исследователи отметили резкое усиление экспрессии гена *c-fos* на протяжении нескольких дней после прекращения наркотизации [43, 44].

Подобная динамика изменения экспрессии гена была отмечена нами в экспериментах при моделировании алкоголизма у крыс. Исследования экспрессии *c-fos* на 3 сутки введения 40% этанола животным показали статистически достоверное по отношению к интактным животным усиление экспрессии гена в СА1 зоне гиппокампа (зона, отвечающая за такие интегративные функции головного мозга как обучение, мышление, память) (рис. 2). Обучение интактных животных и животных, подвергшихся насильственной алкоголизации на протяжении 30 сут., в двухкамерной челночной системе для выработки у них условной реакции пассивного избегания (УРПИ), показало снижение экспрессии гена на фоне угнетения этой реакции, и существенное повышение числа *c-fos*-позитивных нейронов в СА1 зоне гиппокампа в интактной группе животных, подвергшихся обучению (рис. 3). Важно отметить, что у животных с 1-месячной насильственной алкоголизацией, в тесте УРПИ показано наличие стойкого

когнитивного дефицита, что выразилось в снижении латентного времени захода животных в темный отсек. Можно предположить, что в механизме развития когнитивного дефицита у алкоголизованных крыс существенная роль принадлежит подавлению экспрессии гена раннего реагирования *c-fos*, что связано с его ролью в транскрип-

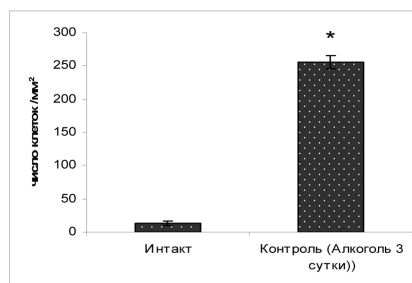


Рис. 2. Экспрессия гена *c-fos* у животных на 3 день алкоголизации

Примечание: * $p \leq 0,05$ по отношению к интактным

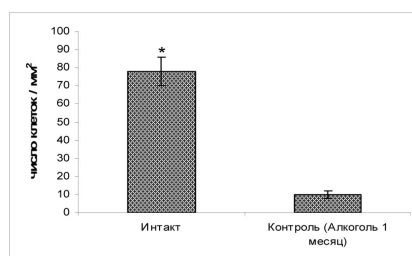


Рис. 3. Экспрессия гена *c-fos* у крыс с 1-месячной алкоголизацией после обучения в тесте УРПИ

Примечание * - $p \leq 0,05$ по отношению к контролю

ции при синтезе регуляторных белков, участвующих в механизме консолидации памяти [21, 38, 44]. Данное предположение подтверждается и опытами других исследователей, в которых показано, что подавление трансляции мРНК *c-fos* в структурах мозга нарушает кратковременную память на различных моделях обучения у разных видов животных [13, 41].

Таким образом, представленные выше экспериментальные исследования позволяют сделать предположение о том, что ген *c-fos* является тем самым "мостиком", через который индивидуальный опыт животного связан с его генетическим аппаратом.

Однако не всегда усиление экспрессии гена *c-fos* выполняет физиологическую функцию. В случае, когда экспрессия гена усиливается более чем в 20 раз, *c-fos* уже иг-

рает отрицательную роль в жизнедеятельности клетки. Гиперэкспрессия гена *c-fos*, как было отмечено выше, приводит к значительному повышению содержания белка *c-fos* в, который непосредственно участвует в процессе фрагментации ДНК и инициировании процессов апоптотической гибели клетки [3, 29, 45].

Наглядным примером отрицательной роли гиперэкспрессии *c-fos* может служить исследованная нами экспрессия гена *c-fos* при моделировании хронического иммобилизационного стресса. Проведенные исследования показали, что число *c-fos*-позитивных нейронов в СА1-зоне гиппокампа у крыс с хроническим стрессом более чем в 50 раз превышало количество *c-fos*-позитивных нейронов в интактной группе животных. Параллельно с гиперэкспрессией гена *c-fos* в данной зоне гиппокампа, нами было отмечено увеличение числа апоптотически и деструктивно измененных нейронов более чем на 60% по отношению к интактным животным. По нашему мнению, гиперэкспрессия *c-fos* в условиях хронического стресса обусловлена гиперпродукцией АФК в тканях головного мозга. Известно, что в условиях окислительного стресса одной из первых реакций генома является индукция гиперэкспрессии генов немедленного реагирования — *c-fos*, за счет содержания в ДНК — связывающих доменах высокочувствительные к АФК остатки цистеина -Cys 252, Cys154, Cys61 [3].

Нашими экспериментальными работами также была изучена экспрессия гена *c-fos* в условиях моделирования ишемии головного мозга. Как показали исследования, экспрессия гена при данной модели патологии носила разнонаправленный характер.

Так, в условиях острой ишемии головного мозга (необратимая билатеральная окклюзия общих сонных артерий), показано увеличение содержания белка *c-fos* в первые 1 — 2 час после начала ишемии и в течение 24 час (увеличение *c-Fos*-позитивных клеток в 4 — 5 слое сенсомоторной зоны коры в 10-15 раз) и максимальное снижение белка *c-fos* к 4-м сут. (снижение *c-Fos*-позитивных клеток в 3,6 раз). Начиная с 7-х сут. экспериментальной ишемии, наблюдается постепенное восстановление количества *c-fos* в нейро-

нах 4-5 слоя сенсомоторной зоны коры с максимальным проявлением активности на 21-сут. Однако и на 21-е сут. ишемии содержание c-fos остается низким и не достигает уровня в первые часы после окклюзии. Изменение содержания c-fos в нейронах в разные сроки ишемии, с нашей точки зрения, тесно связано с преобладанием типа гибели клеток. Так, увеличение содержания c-fos происходило на фоне преобладания гибели клеток по типу апоптоза, а снижение — к усилению гибели по типу некроза. В восстановительный период происходит адаптация клетки и переключение гибели с пути некроза на апоптоз и в дальнейшем снижение последнего [46].

Исходя из изложенного выше, можно сделать вывод о том, что активация гена c-fos происходит при любых воздействиях на клетку. Характер экспрессии гена будет определять ее дальнейшую "судьбу": либо в ней будут активироваться транскрипционные, трансляционные процессы, синтез пластических материалов, либо она апоптотически погибнет (гиперэкспрессия). Таким образом, учитывая чрезвычайно важную роль экспрессии гена c-fos в физиологических и патологических процессах, актуальной задачей экспериментальной биологии и медицины является поиск путей фармакологической коррекции различных патологических состояний, связанных с гипер- либо гипоекспрессией гена c-fos.

В последнее время активно ведется поиск высокоэффективных нейротрофических факторов среди нейропептидов. Новым направлением в исследовании нейропептидов стало определение их роли в регуляции апоптоза, а также влияния на экспрессию генов раннего реагирования. Наряду с данными, свидетельствующими об участии вазоактивного пептида эндотелина-1 и его рецепторов (ETA) в ишемической патологии мозга, получена информация об антиапоптотической активности этого пептида. На ряде моделей нейроапоптоза было также продемонстрировано защитное действие кальцитонинового нейропептида (CGRP) и пептидного фрагмента ангиотензина IV [46-50]. В то же время было установлено, что ангиотензин II, также как и пептид кальцийнейрин, напротив, способствует индукции проапоптотического

каскада. Эти факты, демонстрирующие значимость нейропептидов и ростовых факторов в нормальной и патологической деятельности мозга, отражают организацию поливариантной системы химической регуляции, обеспечивающей как жизнеспособность и защиту нейронов от неблагоприятных влияний, так и программируемую гибель определенной части клеточной популяции в случае повреждения мозга [47]. Открытие нейротрофических пептидных факторов побудило к формированию новой стратегии фармакотерапии — пептидергической, или нейротрофной терапии нейродегенеративных патологий. Исходная идеология связывает нейродегенеративные патологии, включая болезнь Альцгеймера, с активностью различных нейротрофических факторов мозга и нейропептидов. На этой основе был разработан ряд препаратов, успешно применяемых в терапии большого спектра неврологических расстройств. Наибольший успех выпал на долю цереброкурина, кортексина, семакса, которые уже в течение последнего десятилетия успешно используются в клинике неврологических и психиатрических заболеваний. Нейропептиды свободно проникают через гематоэнцефалический барьер и оказывают многостороннее действие на ЦНС, что сопровождается высокой эффективностью и выраженной направленностью действия при условии их очень малой концентрации в организме [48]. Тесная взаимосвязь всех отдаленных последствий ишемии, а также общность их триггерных механизмов позволяют, наряду с локальным воздействием на них использовать модулирующие влияния через системы регуляторов, осуществляющих контроль над экспрессией вторичных клеточных мессенджеров, цитокинов и других сигнальных молекул, а также над запуском генетических программ апоптоза, антиапоптотической защиты, усиления нейротрофического обеспечения. Такие регуляторные (модуляторные) влияния устраняют общую дезинтеграцию во взаимодействии сложных и часто разнонаправленных молекулярно-биохимических механизмов, восстанавливая их нормальный баланс. Особо важную роль при этом играют эндогенные регуляторы функций ЦНС —

нейропептиды [49]. Их молекулы, представляющие собой короткие аминокислотные цепи, "нарезаются" из более крупных белковых молекул-предшественников ферментами протеолиза ("процессинг") лишь "в нужном месте и в нужное время" в зависимости от потребностей организма. Нейропептиды существуют всего несколько секунд, но длительность их действия может измеряться часами. Эндогенное образование нейропептида в ответ на какое-либо изменение внутренней среды приводит к высвобождению ряда других пептидов, для которых первый является индуктором. Если их совместное действие однонаправлено, эффект будет суммированным и продолжительным. Выход пептида может регулироваться несколькими регуляторными пептидами предыдущего каскада. Таким образом, эффекторная последовательность совокупности пептидов образует так называемый пептидный регуляторный континуум, особенность которого заключается в том, что каждый из регуляторных пептидов способен индуцировать или ингибировать выход ряда других пептидов. В результате, первичные эффекты того или иного пептида могут развиваться во времени в виде цепных и каскадных процессов [50].

Особенностью структуры нейропептидов является наличие нескольких лигандных групп связывания, предназначенных для разных клеточных рецепторов. Это одно из "молекулярных объяснений" присущей им полифункциональности. Физиологическая активность нейропептидов во много раз превышает аналогичное действие непептидных соединений. В зависимости от места их высвобождения, нейропептиды могут осуществлять медиаторную функцию (передачу сигнала от одной клетки к другой); модулировать реактивность определенных групп нейронов; стимулировать или тормозить выброс гормонов; регулировать тканевой метаболизм или выполнять функцию эффекторных физиологически активных агентов (вазомоторная, Na⁺-уретическая и другие виды регуляции). Известно, что нейропептиды способны регулировать активность про- и противовоспалительных цитокинов через модуляцию активности их рецепторов. При этом восстановление нор-

мального баланса цитокинов происходит более эффективно, чем при воздействии на отдельные цитокиновые системы. Как правило, "цитокиновые" эффекты нейропептидов сопровождаются их влиянием на генерацию оксида азота и другие окислительные процессы [18, 49, 51]. Многие нейропептиды проявляют выраженные нейротрофические ростовые свойства, а также способность регулировать экспрессию ранних генов. С учетом того, что нейропептиды легко проникают через гематоэнцефалический барьер (в отличие от полипептидных цепей факторов роста), трудно переоценить их потенциальную терапевтическую значимость. Одним из наиболее перспективных препаратов нейротрофического ряда является цереброкурин, который содержит свободные аминокислоты, нейропептиды и низкомолекулярные продукты контролируемого протеолиза низкомолекулярных белков и пептидов эмбрионов крупного рогатого скота. Механизм действия и точки приложения цереброкурина принципиально отличаются от других препаратов нейропептидной природы, в частности от церебролизина. Цереброкурин содержит пептиды, несущие в себе программу анализа состояния и образования ЦНС. Таким образом, конечный эффект различается из-за качественно различного механизма действия [52].

Защитные эффекты цереброкурина на ткань мозга включают его оптимизирующее действие на энергетический метаболизм мозга и гомеостаз кальция, стимуляцию внутриклеточного синтеза белка, замедление процессов глутамат-кальциевого каскада и перекисного окисления липидов. Вместе с тем, препарат обладает выраженными нейротрофическими эффектами. В исследованиях, проведенных в последние годы, установлена способность цереброкурина повышать экспрессию гена транспортера глюкозы (GLUT-1) через гематоэнцефалический барьер и, таким образом, увеличивать ее транспорт к головному мозгу в условиях экспериментальной ишемии [49, 53].

Показано также, что нейротрофические свойства цереброкурина связаны с защитой цитоскелета нейронов вследствие ингибирования кальций-зависимых протеаз, в том

числе кальпаина, и увеличения экспрессии микротубулярного кислого протеина 2 (MAP2). Наряду с этим, цереброкурин увеличивает аффинность связывания BDNF с его рецепторами. Влияние препарата на *trk*-В рецепторы нейротрофинов может свидетельствовать о вовлечении его в регуляцию естественных факторов роста. В экспериментальных исследованиях выявлена способность цереброкурина предотвращать гиперактивацию микроглии и снижать продукцию ИЛ-1[?] и других провоспалительных цитокинов, что отражает влияние препарата на выраженность местной воспалительной реакции и процессов оксидативного стресса в ишемизированной зоне мозга. Нашими работами показано, что применение цереброкурина при острой церебральной ишемии способствует лучшему выживанию нейронов в зоне ишемической полутени и торможению отсроченной гибели нейронов [18, 27, 54].

Помимо цереброкурина, широкое применение в неврологической практике нашел нейропептидный препарат кортексин. Кортексин содержит комплекс нейропептидов (адекватное, гармонично сбалансированное соотношение L-аминокислот, витаминов и микроэлементов, необходимых для нормального функционирования нейронов). Молекулярная масса (в среднем 7 кДа) позволяет препарату проникать через гематоэнцефалический барьер и исключает любую возможность попадания в организм прионовой инфекции [55].

Препарат обладает высокой тропностью для всех отделов головного мозга, эффективен в комплексе лечебных мероприятий, применяемых при нарушениях периферической нервной системы. Нейрометаболитотропные, нейропротекторные, ноотропные и противосудорожные свойства кортексина позволили широко использовать его как в неврологии, нейрохирургии, психиатрии, так и в офтальмологии, особенно в тех случаях, когда имеющиеся патологические состояния сетчатки и других отделов глаза оказывают негативное воздействие на функцию зрительного нерва [55-57].

Мощное многофункциональное органотропное и регулирующее воздействие кортексина на важнейшие структуры головного мозга и нерв-

ной системы при минимальной фармакологической нагрузке (пациент получает за 10-дневный курс всего 100 мг пептидов) проявляются как при лечении новорожденных, детей, взрослых, пациентов пожилого и старческого возраста, так и практически здоровых лиц, с высокоэмоциональной и напряженной деятельностью нервной системы в осложненных условиях и в стресс-ситуациях [56, 57].

Достаточно высокую ноотропную и церебропротективную активность продемонстрировал нейропептидный препарат — семакс АКТГ(4-10), представляющий собой гептапептид (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro), и являющийся первым российским ноотропным препаратом неистощающего типа активности. При интраназальном введении семакс через 4 мин проникает через гематоэнцефалический барьер; период его полураспада в организме несколько минут, а терапевтическое действие при однократном введении продолжается 20-24 ч.

Пролонгирование действия семакса связано с его последовательной деградацией, при которой большая часть эффектов нейропептида сохраняется у его фрагментов ENF-PGP (Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) и HFPGP (His-Phe-Pro-Gly-Pro), также являющихся стабильными нейропептидами, самостоятельно модулирующими холинергическую нейротрансмиссию и генерацию оксида азота. В экспериментах на культуре ткани продемонстрировано мощное трофотропное действие препарата на нейроны холинергической группы, как в полной среде, так и в неблагоприятных условиях, обусловленных депривацией глюкозы и кислорода. При добавлении семакса в дозе 100 нМ и 10 мкМ выживаемость нейронов достоверно повышалась примерно в 2 раза, что было сопоставимо с аналогичным эффектом NGF. Предварительные экспериментальные данные показывают, что рецепторы к семаксу очень близки меланокортиновым рецепторам MC3, MC4 and MC5 типов. Поскольку меланокортин является производным проопиомеланокортина, имеющего с АКТГ идентичную последовательность 13 аминокислот, такое предположение представляется реальным [49]. В экспериментах на животных установлено,

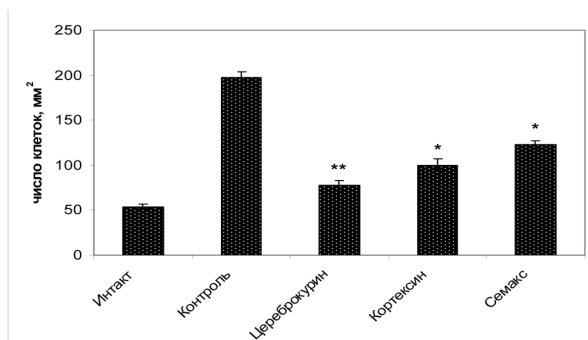


Рис. 4. Влияние нейропептидов на гиперэкспрессию генов раннего реагирования *c-fos* в условиях хронического иммобилизационного стресса.

Примечания: * - $p \leq 0,05$ по отношению к контролю;

** - $p \leq 0,05$ по отношению к кортексину, семаксу

что даже в очень малых дозах (3 мкг/кг) семакс обладает ярко выраженным ноотропным эффектом, увеличивает адаптационные возможности мозга, повышая его устойчивость к стрессорным повреждениям, гипоксии и ишемии. Более высокие дозы семакса (150-300 мкг/кг), не являясь токсичными и сохраняя ноотропные свойства малых доз, оказывают выраженное антиоксидантное, антигипоксическое, ангиопротекторное и нейротрофическое действие [3, 51, 58].

Клинико-иммунологический анализ позволил установить иммуномодулирующую и нейротрофическую активность препарата: отмечалось повышение уровня противовоспалительных цитокинов, трофических факторов (IL-10, TNF- α , TGF- β 1, BDNF, NGF), снижение экспрессии генов раннего реагирования *c-fos*, антиапоптотического белка *bcl-2*, а также повышение активности СОД в цереброспинальной жидкости. Противовоспалительные, антиоксидантные, нейротрофические и антиапоптотические эффекты семакса могут быть связаны с его влиянием на молекулярные триггерные механизмы отдаленных последствий ишемии [51, 59].

Проведенные нами экспериментальные исследования показали достаточно высокую способность нейропептидов (цереброкурин, кортексин, семакс) оказывать влияние на экспрессию генов раннего реагирования *c-fos* и связанные с ней процессы апоптотической гибели нейроцитов при различных модельных патологиях.

Так, лечебно — профилактическое введение цереброкурина, кор-

тексина и семакса животным при моделировании хронического иммобилизационного стресса привело к достоверному снижению ($p \leq 0,01$) числа *fos*- позитивных нейронов в CA1- зоне гиппокампа по сравнению с контрольной группой. Как видно из рисунков 4 и 5, наиболее активным нейропептидом оказался цереброкурин, который снижает количество *fos*-позитивных нейронов более чем на 70% по отношению к контролю.

За счет подавления экспрессии генов раннего реагирования *c-fos* цереброкурин, кортексин и семакс способны в определенной степени влиять на процессы апоптотической гибели нейрона в условиях стресса. Это подтверждается нашими исследованиями содержания антиапоптотического белка *bcl-2* в зоне гиппокампа CA1. Введение нейропептидов увеличивало количество *bcl-2* белка по сравнению с контрольной группой животных ($p \leq 0,01$), при этом церебролизин статистически достоверно ($p \leq 0,01$) превышал показатели кортексина и семакса [3, 60].

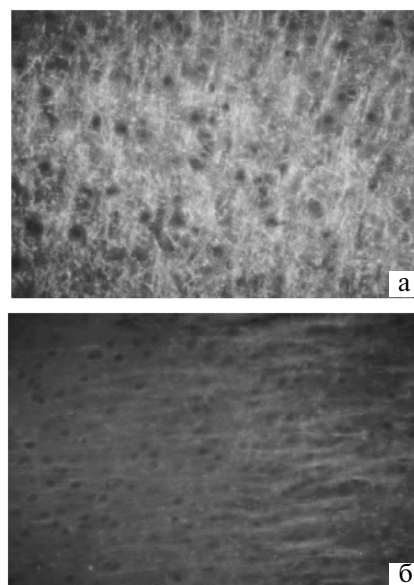


Рис. 5. Экспрессия белка *c-fos* в нейронах CA1- зоны гиппокампа у животных с ХИС. Реакция непрямой иммунофлуоресценции (первичные антитела *c-fos* (Sigma Chemical, USA), вторичные антитела - флуоресцент конъюгированный с козьими Ig (Sigma Chemical, USA). Изображение с флуоресцентного микроскопа Axioskop (Zeiss, Germany), видеокамера COHU - 4922 (USA). А- экспрессия белка *c-fos* в нейронах зоны CA1 гиппокампа контрольной группы животных; Б - то же с введением цереброкурина.

Защитное действие цереброкурина, кортексина, семакса проявлялось в восстановлении когнитивных функций животных, что выражалось в увеличении латентного времени захода животных в темный отсек (рис. 6).

Как нами было описано выше, 30-дневное введение крысам алкоголя приводило к снижению экспрессии генов раннего реагирования *c-fos*, приводя при этом к нарушению

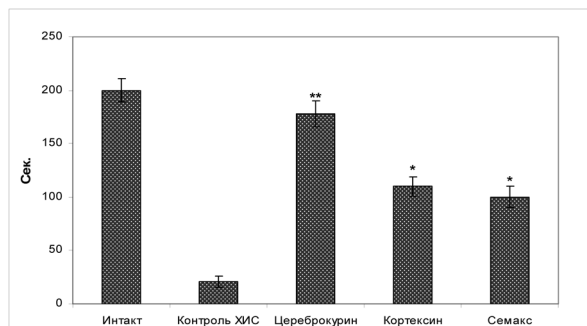


Рис. 6. Влияние нейропептидов на воспроизведение УРПИ у крыс, перенесших ХИС

Примечания: * - $p \leq 0,05$ по отношению к контролю;

** - $p \leq 0,05$ по отношению к кортексину, семаксу

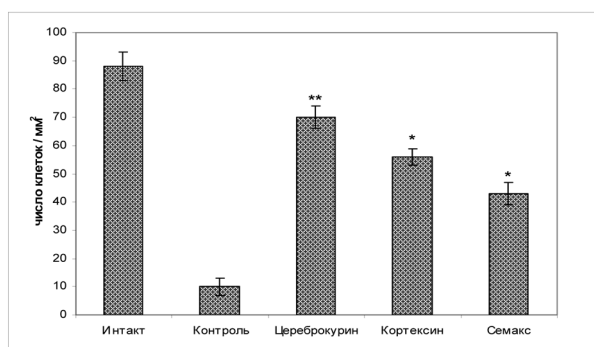


Рис. 7. Влияние нейропептидов на экспрессию генов раннего реагирования c-fos у крыс в условиях 30-дневного введения этанола

Примечания: * - $p \leq 0,05$ по отношению к контролю;
** - $p \leq 0,05$ по отношению к кортикостерону, семаксу

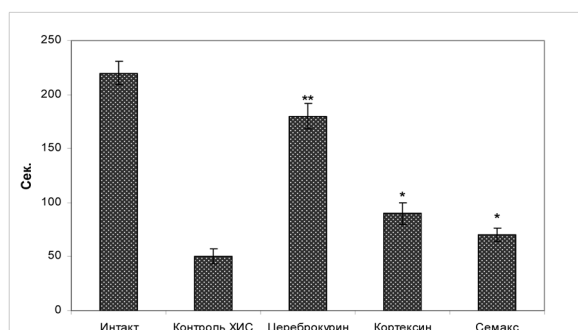


Рис. 8. Влияние нейропептидов на воспроизведение УРПИ у крыс с 1-месячным введением этанола

Примечания: * - $p \leq 0,05$ по отношению к контролю;
** - $p \leq 0,05$ по отношению к кортикостерону, семаксу

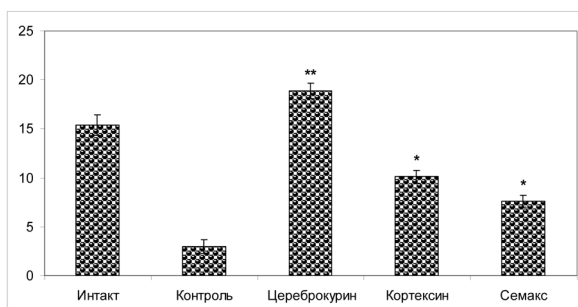


Рис. 9. Содержание c-fos белка в нейронах крыс, с моделированием ишемии головного мозга на 21 сутки эксперимента

Примечания: * — $p \leq 0,05$ по отношению к контролю
** - $p \leq 0,05$ по отношению к кортикостерону, семаксу

процессов обучения и памяти. Курсовое назначение нейропептидов приводило к увеличению количества c-fos-позитивных нейронов в CA1-зоне гиппокампа по отношению к контрольной группе (рис. 7). Важно отметить, что увеличение экспрессии гена c-fos под влиянием цереброкурина протекало на фоне восстановления когнитивных функций алкоголизированных животных (рис. 8).

В условиях моделирования на 21 сут ишемического повреждения головного мозга нейропептиды также продемонстрировали способность нормализовать экспрессию гена c-fos. Данный эффект нейропептидов является одним из главных звеньев их церебропротективного действия — за счет усиления экспрессии гена c-fos изменялся морфологический тип

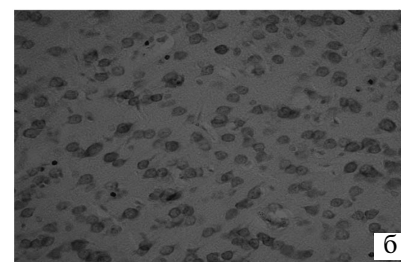
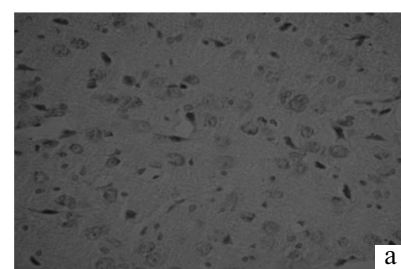


Рис. 10. Морфофункциональное состояние нейронов коры головного мозга крыс с экспериментальной ишемией на 21 сутки. Окраска галлоцианин-хромовыми квасцами по Эйнарсону. Увеличение $\times 100$. А - Контрольная группа животных (ишемия 21 сут.); Б - Цереброкурин + ишемия (21 сут.)

Таблица 1

Влияние нейропептидов на нейроны коры головного мозга крыс с экспериментальной ишемией на 21 сут (n=10)

Экспериментальные группы животных	Плотность нейронов, клетки/мм ²	Площадь тел нейронов, мкм ²	Содержание РНК в нейронах, Еоп
Интактные	1292±34	74,87±1,32	9,72±0,14
Контроль (ишемия)	980±19	51,7±1,08	5,1±0,3
Ишемия+Цереброкурин	1307±22*	70,82±0,72*	9,17±0,17*
Ишемия+Кортикостерон	1100±11*	65,12±0,94*	7,49±0,28*
Ишемия+Семакс	1112±10*	66,87±1,08*	7,10±0,15*

Примечание: * - $p \leq 0,05$ по отношению к контролю.

гибели нейронов, переключаясь на более "мягкий" апоптотический путь. Апоптотическая гибель нейронов является оптимальным, упорядоченным процессом прекращения жизнедеятельности деструктивно измененных нейронов, при котором стабилизируются клеточные мембраны, содержание клеток утилизируется путем образования апоптотических телец и их фагоцитоза, без развития воспалительной реакции. Из рисунка 9 видно, что наиболее активным оказался цереброкурин, увеличивая количества c-fos белка в нейронах на 50% по отношению к контролю. Следует отметить, что при ишемическом повреждении головного мозга введение нейропептидов приводило не к гиперэкспрессии генов, а их нормализации [46].

Вопрос о значении апоптоза в условиях ишемии головного мозга ос-

тается спорным, однако все больше фактов свидетельствует в пользу этого положения [10, 12]. В отличие от апоптоза, некроз клетки представляет собой более грубое ее разрушение, которое сопровождается вакуолизацией, резким набуханием, лизисом мембран, выходом клеточного содержимого в межклеточное пространство. Это сопровождается усилением синтеза воспалительных интерлейкинов и цитокинов, развитием воспаления. В зависимости от степени экспрессии, ген c-fos регулирует процессы апоптоза/некроза. Нормализация экспрессии данного гена под влиянием нейропептидов при ишемическом повреждении нейронов на 21-е сут. приводила к увеличению количества глиальных клеток и нейронов в коре головного мозга, а также к повышению их морфофункциональной активности (увеличение содер-

жания РНК; табл. 1; рис. 10).

Таким образом, проведенный анализ данных литературы, а также собственных экспериментальных исследований показал значительную роль экспрессии гена c-fos как в регуляции физиологических функций нервной ткани, так и при протекающих в ней патологических процессах. Изменение характера экспрессии гена c-fos при токсических нейродеструктивных заболеваниях вызывает каскад необратимых нарушений в нейроиммунноэндокринных взаимодействиях, метаболизме и структуре нейрональной клетки. В связи с этим дальнейшая разработка фармакокоррекции токсических нейродеструктивных заболеваний нейропептидами является актуальной проблемой современной токсикологии и фармакологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верещагин Н.В., Варакин Ю.Я. Регистры инсульта России: результаты и методические аспекты // Неврология и психиатрия. Приложение "Инсульт". — 2001. — №1. — С. 34-41.
2. Гусев Е.И. Проблема инсульта в России // Инсульт. — 2003. — №9. — С. 3-7.
3. Беленичев И.Ф., Павлов С.В., Губский Ю.И., Левицкий Е.Л., Бабенко Л.П. Влияние производного хиназолина на экспрессию генов раннего реагирования, процессы свободно-радикального окисления в тканях головного мозга при хроническом иммобилизационном стрессе // Совр. пробл. токсикол. — 2007. — №2. — С. 41-44.
4. Болдырев А.А. Роль активных форм кислорода в жизнедеятельности нейрона // Усп. физиол. наук. — 2003. — Т. 34, №3. — С. 21 — 34.
5. Скворцова В.И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и нейропротекция // Вест. РАМН. — 2003. — №11. — С. 74-81.
6. Хижняк А.А., Курсов С.В. Участие возбуждающих аминокислотных трансмисмиттеров в механизмах нейродеструкции и перспективные методы патогенетической коррекции // Биль, знеболювання, інтенсивна терапія. — 2003. — №1. — С.43-51.
7. Болдырев А.А. Дискриминация между апоптозом и некрозом нейронов под влиянием окислительного стресса // Биохимия. — 2000. — Т. 65, №7. — С. 981 — 990.
8. Губский Ю.И. Токсическая гибель клетки: свободно-радикальное повреждение ДНК и апоптоз // Лікування та діагностика. — 2001. — №4. — С.8-11.
9. Dhar-Mascareno M., Sacramo J.M. Hypoxia — reoxygenation — induced mitochondrial damage and apoptosis in human endothelial cells // Free Radical. Biol. Med. — 2005. — V. 38, №10. — P. 1548-1554.
10. Завалишин И.А., Захарова М.Н. Гибель нейрона — кардинальная проблема неврологии и психиатрии // Вестн. РАМН. — 1999. — №1. — С. 28-33.
11. Залесский В.Н., Стаднюк Л.А., Великая Н.В. Апоптотический и аутофагический пути гибели клетки при гипертрофии и ремоделировании миокарда // Журн. АМН України. — 2003. — Т. 9, №4. — С. 699 — 712.
12. Владимирская Е.В. Механизмы апоптотической гибели клеток // Гематол. трансфузиол. — 2002. — Т. 47, №2. — С. 35-40.
13. Herdegen F., Skene P., Bauhr M. The c-Jun transcription factor-bipotent mediator of neuronal death, survival and regeneration // TINS. — 1997. — V. 20. — P. 373-376.
14. Высоцкий А.Л., Высоцкий Д.Л., Гуданова Т.А. и др. Апоптоз-зависимая дисфункция эндотелия и атеросклероз // Росс. физиол. журнал. — 1998. — Т. 84, №3. — С. 157 — 162.
15. Залесский В.Н., Великая Н.В. Методы ранней диагностики апоптоза in vitro, in vivo для оценки хронических токсикантов // Совр. пробл. токсикол. — 2006. — №1. — С. 78-82.
16. Иванов И.В., Гроза Н.В., Мягкова Г.И. Методы диагностики апоптоз-зависимых состояний // Биохимия. — 1999. — № 64. — С. 869 — 882.
17. Беленичев И.Ф., Ганчева О.В. Сигнальная роль активных форм кислорода в регуляции физиологических функций // Патология. — 2004. — Т. 1, №1. — С. 4 — 9.
18. Беленичев И.Ф., Дунаев В.В., Губский Ю.И., Левицкий Е.Л. и др. Церебропротекторные эффекты антиоксидантов при нейроиммунноэндокринных нарушениях, связанных с токсическим действием кислородных радикалов // Совр. пробл. токсикол. — 2004. — №1. — С.33-39.
19. Завалишин И.А., Захарова М.Н. Оксидантный стресс — общий механизм повреждения при заболеваниях центральной нервной системы // Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова. — 1996. — №2. — С. 111-114.
20. Коппи С., Баролин Г.С. Применение церебролизина в терапии ишемического инсульта // Журн. неврол. психиатр. — 1998. — №10. — С. 30-34.
21. Турпаев К.Т. Активные формы кислорода и регуляция активности генов (обзор) // Биохимия. — 2002. — Т. 67, №3. — С.339-352.
22. Губский Ю.И., Левицкий Е.Л. Перекисно-антиоксидантный механизм регуляции активности хроматину // Журн. АМН України. — 1997. — Т.3, №2. — С.275-281.
23. Турпаев К.Т. Роль окиси азота в передаче сигнала между клетками // Мол. биол. — 1998. — Т. 32, № 4. — С. 581-591.

24. Фильченков А.А., Залесский В.Н. Апоптоз кортикальных нейронов при развитии ишемических инсультов // *Нейрофизиология*. — 2002. — Т. 34, №6. — С. 468 — 484.
25. Holtzman D.M., Deshmukh M. Caspases: a treatment target for neurodegenerative disease // *Natur. Med.* — 1997. — V. 3. — P. 954-955.
26. Губський Ю.І., Беленічев І.Ф., Коваленко С.І. Левицький Є.Л. та інш. Основні шляхи утворення активних форм кисню в нормі та при ішемічних патологіях // *Совр. пробл. токсикол.* — 2004. — №2. — С.8-16.
27. Беленічев І.Ф., Левицький Є.Л., Губський Ю.І. Антиоксидантна система захисту організму // *Там же*. — 2002. — №4. — С. 9 — 14.
28. Zamzani N., Susin S., Macchetti P. Mitochondrial control of nuclear apoptosis // *J. Exp. Med.* — 1996. — V. 183. — P. 1533-1544.
29. Wiencken A.E., Casagrande V.A. The neurobiology of NO and OH // *Glia*. — 1999. — Vol. 26, №22. — P. 280 — 290.
30. Agrawal S., Agrawal A., Doughty B., Gerwitz A., Blenis J. Cutting Edge: different toll-like receptor agonists instruct dendritic cells to induce distinct Th responses via differential modulation of extracellular signal-regulated kinase-mitogen-activated protein kinase and c-Fos // *J. Immunol.* — 2003. — Vol. 171. — P.4984-4989.
31. Janknecht R. Regulation of the c-fos promoter // *Immunobiology*. — 1995. — Vol. 193. — P.137.
32. Jariel-Encontre I., Salvat C., Steff A., Pariat M., Acquaviva C., Furstoss O., Piechaczyk M. Complex mechanisms for c-fos and c-jun degradation // *Mol. Biol. Rep.* — 1997. — V. 24. — P. 51.
33. Okazaki K., Sagata N. The Mos/MAP kinase pathway stabilize c-Fos by phosphorylation and augments its transforming activity in NIH 3T3 cells // *EMBO J.* — 1995. — V. 14. — P. 5048.
34. Губський Ю.І., Беленічев І.Ф., Левицький Є.Л., Горбачева С.В., Бухтиярова Н.В., Горюшко А.Г., Бабенко Л.П., Задорина О.В. Влияние тиотриазолина, глицина, магния и их комбинации на ответ генома и показатели активности антиоксидантной системы в коре головного мозга крыс с церебральной ишемией // *Совр. пробл. токсикол.* — 2007. — №3. — С. 61-65.
35. Colotta F., Polentarutti N., Sironi M., Mantovani A. Expression and involvement of c-fos and c-jun protooncogenes in programmed cell death by growth factor deprivation in lymphoid cell lines // *J. Biol. Chem.* — 1992. — Vol.267. — P.18278-18283.
36. Tulchinsky E. Fos family members: regulation, structure and role in oncogenic transformation // *Histol. Histopathol.* — 2000. — V. 15, N. 3. — P. 921-928.
37. Wagner B., Hayes T., Hoban C., Cochran B. The SIF binding element confers sis/PDGF inducibility onto the c-fos promoter // *EMBO J.* — 1990. — V. 9, N 13. — P. 4477-4484.
38. Roffler-Tarlov S., Gibson J., Tarlov E., Stolarov J., Chapman D., Alexiou M., Papaioannou V. Programmed cell death in the absence of c-Fos and c-Jun // *Development*. — 1996. — V. 122. — P. 1-9.
39. Schorpp-Kistner M., Herrlich P. The AP-1 family of transcription factors: structure, regulation and functional analysis in mice // *Oncogene*. — 2001. — V. 20. — P.29-52.
40. Анохин К.В. Молекулярные сценарии консолидации долговременной памяти // *ЖВНД*. — 1997. — Т. 47, № 2. — С.262-286.
41. Sheng, M., Greenberg, M.E. The regulation and function of c-fos and other immediate early genes in the nervous system. *Neuron*. — 1990, 477 p.
42. Александров Ю.И., Греченко Т.Н., Гаврилов В.В. и др. Закономерности формирования и реализации индивидуального опыта // *ЖВНД*. — 1997. — Т. 1, № 2. — С. 34-45.
43. Erdtmanna-Vourliotis M., Mayer P., Linke R. et al. // *Mol. Brain Res.* — 1999. — V.72, №1. — P. 1-16.
44. Erdtmanna-Vourliotis M., Mayer P., Riechert U. et al. // *Ibid.* — 1998. — V.61, №1-2. — P. 51-61.
45. Shimizu S., Eguchi Y., Kamiike W. et al. // Retardation of chemical hypoxia-induced necrotic cell common mediators in apoptotic and necrotic signal transductions // *Oncogene*. — 1996. — V. 12. — P. 2045-2050.
46. Беленічев І.Ф., Горбачева С.В., Дунаев В.В., Бухтиярова Н.В. Фармакологическая коррекция поврежденных нейронов сенсомоторной зоны фронтальной коры в условиях экспериментального нарушения мозгового кровообращения // *Эксперим. клин. фармакол.* — 2007. — Т. 70, № 6. — С. 13-16.
47. Гречко А.Т. Нейротропная активность пептидных иммуномодуляторов // *Там же*. — 1988. — Т. 61, №4. — С. 14-16.
48. Динзбург А.Л., Чирков А.М., Чиркова С.К. Стресс- протективный эффект нейропептидов у обезьян // *Пат. физиол. эксперим. терапия*. — 1995. — № 1. — С. 19-21.
49. Рыбников В.Ю. Закупский Н.Г. Пептидная регуляция функций мозга. — СПб.: Стела, 2000, 24 с.
50. Шабалов Н.П., Скоромец А.А., Шумилина А.П., Платонова Т.Н. и др. Ноотропные и нейропротективные препараты в детской неврологической практике // *Вестн. Росс. Воен. — мед. академии*. — 2001. — №1 (5). — С. 24-29.
51. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
52. Hartbauer M., HutterPaier B., Skofitsch G., Windisch M. Antiapoptotic effects of the peptidergic drug Cerebrolysin on primary cultures of embryonic chick cortical neurons // *J. Neural. Transm.* — 2001. — V. 108. — P. 459-473.
53. Satou T., Imano M., Akai F et al. Morphological observation of effects of Cerebrolysin on cultured neural cells // *Adv. Biosci.* — 1993. — V.87. — P. 195-196.
54. Коппи С., Баролин Г.С. Применение церебролизина в терапии ишемического инсульта // *Журн. неврол. психиатр.* — 1998. — № 10. — С. 30-34.
55. Левин О.С., Сагова М.М. Влияние кортексина на нейрофизиологические и двигательные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии // *Terra Medica — Кортексин*. — 2004. — № 1. — С. 15-19.
56. Цыган В.Н., Богословский М.М. Влияние кортексина на память и внимание // *Воен.- мед. журн.* — 2004. — № 9. — С. 46-48.
57. Чутко Л.С., Кропотов Ю.Д., Рыжак Г.А. и др. Применение кортексина в лечении синдрома нарушения внимания с гиперреактивностью у детей и подростков: Методические рекомендации. — СПб., 2003, — 40 с.
58. Долотов О.В., Середина Т.С., Левицкая Н.Г. и др. Гектапептид семакс стимулирует экспрессию BDNF в различных отделах мозга крысы in vivo // *Докл. АН Украины*. — 2003. — Т. 391, № 1. — С.131-134.
59. Сафарова Э.Р., Шрам С.И., Золотарев Ю.А., Мясоедов Н.Ф. Влияние пептида семакса на выживаемость культивируемых клеток феохромоцитомы крысы при окислительном стрессе // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. — 2003. — Т. 135, № 3. — С. 309-313.
60. Губський Ю.І., Беленічев І.Ф., Павлов С.В., Левицький Є.Л., Бухтиярова Н.В. Роль активных форм кислорода в патогенезе синдрома пренатального стресса // *Совр. пробл. токсикол.* — 2006. — №2. — С.37-43.

*И.Ф.Беленічев, Є.Л. Левицький, С.В. Павлов,
Н.В.Бухтіярова, Г.А.Жернова, О.П. Ленчук, Л.П. Бабенко*

**РОЛЬ ГЕНУ РАНЬОГО РЕАГУВАННЯ c-fos У
НОРМІ ТА ПРИ НЕЙРОДЕСТРУКТИВНІЙ
ПАТОЛОГІЇ. МОЖЛИВОСТІ
ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ НЕЙРОПЕПТИДНИМИ
ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ**

Розглянута роль експресії гена раннього реагування c-fos при ініціюванні процесів загибелі нейрональної клітини шляхом апоптозу або некрозу при нейродеструктивних захворюваннях. Встановлена роль гена c-fos у фізіологічних функціях організму. Показано, що експресія даного гена впливає на процеси навчання, мислення, пам'яті.

Авторами представлені власні експериментальні дані, в яких розкрита роль експресії гена c-fos у морфофункціональних процесах нейрональної клітини, інтеграційних функціях головного мозку при моделюванні його ішемічного пошкодження, хронічного іммобілізаційного стресу, 1-місячної алкоголізації щурів. Зроблена спроба фармакокорекції модельних патологій нейропептидними препаратами (Цереброкурин, Кортексин, Семакс). Курсове призначення даних лікарських засобів призводить до зниження гіперекспресії гена c-fos, впливаючи тим самим на процеси апоптотичної загибелі нейрональних клітин при ішемії головного мозку, хронічному іммобілізаційному стресі, а також нормалізує експресію гена раннього реагування c-fos в умовах 1-міс. алкоголізації щурів, відновлюючи когнітивно-мнестичні функції алкоголізованих тварин.

*I.F.Belenichev, E.L.Levitsky, S.V.Pavlov,
N.V.Buhtiarova, G.A. Gernova, O.P. Lenchuk, L.P. Babenko*

**ROLE OF c-FOS EARLY RESPONSE GENE IN
NORMA AND NEURODESTRUCTIVE PATHOLOGY.
ABILITIES OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION
BY NEUROPEPTID DRUGS**

Studies on the role of expression of c-fos early response gene in initiation of processes neuronal cell death upon apoptosis model or necrosis at neurodestructive diseases are described. The role of c-fos gene in physiological function of the organism is established. It is shown that expression of this gene has an influence upon the process of education, thinking, memory.

The authors have presented own experimental data, where the role of c-fos gene expression is exposed via morphofunctional processes of neuronal cell, integrative functions of brain at ischemic brain damage modeling, chronic immobilizing stress, 1-month alcoholization of rats. An attempt of pharmacologic correction of model pathologies by neuropeptide drugs (Cerebrocurin, Cortexin, Cemax) was made. Cycle prescription of these drugs reduces hyperexpression of c-fos gene, thus influencing the processes of apoptotic death of neuronal cells at ischemic brain damage, chronic immobilizing stress, and normalizes expression of early gene in condition of 1-month alcoholization of rats, regenerating cognitive mnesic function of alcoholized animals.