

СОДЕРЖАНИЕ

Том 39, номер 4, 2022

Российские нейрохимические научные школы

(спецвыпуск)

Редактор *Н. В. Гуляева*

Обзоры

Российские нейрохимические научные школы <i>Н. В. Гуляева</i>	309
Нейрохимическая школа Санкт-Петербургского государственного университета <i>Н. Д. Ещенко, О. В. Галкина, А. М. Чайка</i>	311
Основоположники нейрохимии в институте эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова <i>А. О. Шпаков</i>	322
Игорь Петрович Ашмарин и кафедра физиологии человека и животных МГУ <i>А. А. Каменский, В. А. Дубынин</i>	333
Проблемная лаборатория функциональной нейрохимии в научной школе академика П.К. Анохина <i>В. В. Шерстнев</i>	340
Борис Израилевич Ходоров: ученый и учитель <i>М. М. Михайлова, А. М. Сурин, А. Соболевский, М. Елшанская, А. П. Большаков</i>	344
Профессор К.С. Раевский и его научная школа <i>В. С. Кудрин, В. Б. Наркевич, Г. И. Ковалёв</i>	352
Рудольф Николаевич Глебов и его научная школа <i>Н. А. Крупина, М. Н. Карпова</i>	357
История становления Ростовской нейрохимической школы <i>А. М. Менджерский</i>	362
От мотонейрона к мышце – исследования школы Е.Е. Никольского <i>Э. А. Бухараева</i>	367
Армен Анушаванович Галоян и его научная школа <i>М. И. Агаджанов</i>	377

Регулярные статьи

Обзоры

Двойственность природы эмоций и стресса: нейрохимические аспекты <i>Е. А. Юматов</i>	384
---	-----

Клиническая нейрохимия

Антиагрегантные и антиоксидантные свойства нового производного ацетилсалициловой кислоты и карнозина

*О. И. Куликова, Т. Н. Федорова, А. А. Шабалина, Д. С. Бережной,
С. Л. Стволинский, А. В. Лопачев, О. А. Музычук, М. М. Танашиян*

401

Изучение конформационных изменений альбумина сыворотки крови при меланхолической депрессии на фоне фармакотерапии с использованием субнаносекундной флуоресцентной спектроскопии

*М. Г. Узбеков, Н. В. Смолина, Т. И. Сырейщикова,
В. В. Бриллиантова, Г. Е. Добрецов, С. Н. Шихов*

411

Contents

Vol. 39, no. 4, 2022

Russian Scientific Neurochemical Schools

(Special Issue)

Ed. N. V. Gulyaeva

Review Articles

Russian Scientific Neurochemical Schools <i>N. V. Gulyaeva</i>	309
Neurochemical School of Saint Petersburg State University <i>N. D. Eshchenko, O. V. Galkina, and A. M. Chaika</i>	311
Founders of Neurochemistry at the I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry <i>A. O. Shpakov</i>	322
Igor Petrovich Ashmarin and Department of Human and Animals Physiology, MSU <i>A. A. Kamensky and V. A. Dubynin</i>	333
The Problem Laboratory of Functional Neurochemistry in P.K. Anokhin Scientific School <i>V. V. Sherstnev</i>	340
Boris Izrailevich Khodorov: Scientist and Teacher <i>M. M. Mikhailova, A. M. Surin, A. Sobolevsky, M. Elshanskaya, and A. P. Bolshakov</i>	344
Professor K.S. Rayevsky and His Scientific School <i>V. S. Kudrin, V. B. Narkevich, and G. I. Kovalev</i>	352
Rudolf Nikolaevich Glebov and His Scientific School <i>N. A. Krupina and M. N. Karpova</i>	357
History of Formation of the Rostov Neurochemical School <i>A. M. Mendzheritsky</i>	362
From Motor Neuron to Muscle – Studies by the School of E.E. Nikolsky <i>E. A. Bukharaeva</i>	367
Armen Anushavanovich Galoyan and His Scientific School <i>M. I. Aghajanov</i>	377

Regular Articles

Review Articles

Duality of the Nature of Emotions and Stress: Neurochemical Aspects <i>E. A. Yumatov</i>	384
---	-----

Clinical Neurochemistry

Anti-Aggregation and Antioxidant Properties of a New Derivative
of Acetylsalicylic Acid and Carnosine

*O. I. Kulikova, T. N. Fedorova, A. A. Shabalina, D. S. Berezhnov,
S. L. Stvolinsky, A. V. Lopachev, O. A. Muzychuk, and M. M. Tanashyan*

401

Investigation of Serum Albumin Conformational Changes in Melancholic Depression
under Pharmacotherapy Using Subnanosecond Fluorescent Spectroscopy

*M. G. Uzbekov, N. V. Smolina, T. I. Syrejschikova,
V. V. Brilliantova, G. E. Dobretsov, and S. N. Shikhov*

411

УДК 577

РОССИЙСКИЕ НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ НАУЧНЫЕ ШКОЛЫ

© 2022 г. Н. В. Гуляева^{1, 2, *}

¹Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук, Москва, Россия

²Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева, Москва, Россия

Поступила в редакцию 03.07.2022 г.

После доработки 04.07.2022 г.

Принята к публикации 05.07.2022 г.

Вступительная статья к спецвыпуску журнала, посвященному российским нейрохимическим школам. Это первый выпуск, в котором сотрудники и ученики выдающихся российских и советских ученых, значимых для развития нейрохимии, вспоминают этих ученых и их вклад в развитие науки.

Ключевые слова: нейрохимия, биохимия мозга, нейронауки, научная школа

DOI: 10.31857/S1027813322040082

La vida no es la que uno vivió, sino la que uno recuerda y como la recuerda para contarla
Gabriel Garcia Marquez. *Vivir para contarla*, 2004

В жизни важно не то, что с тобой происходит, а то, что ты помнишь и как ты это помнишь.
Габриэль Гарсиа Маркес. *Жить, чтобы рассказать историю*, 2004

Уважаемые читатели, этот выпуск журнала “Нейрохимия”/Neurochemical Journal посвящен выдающимся ученым, которые внесли существенный вклад в развитие нейронауки в России, в первую очередь молекулярной составляющей нейронауки, нейрохимии.

Основа этого выпуска — доклады, сделанные на заседании “Российские нейрохимические научные школы”, которое состоялось в Санкт-Петербурге 24 мая 2022 г. в рамках Конференции Российского нейрохимического общества. Это было первое заседание, полностью посвященное российским нейрохимическим школам, а данный выпуск — первый, в котором сотрудники и ученики выдающихся советских и российских ученых, внесших значительный вклад в развитие нейрохимии, вспоминают этих ученых и их исследования.

Что такое нейрохимия? Нейрохимию, раздел науки, который в 19-м и первой трети 20-го века часто обозначали как биохимия мозга, определили как раздел биохимии, изучающий химические механизмы деятельности нервной системы. Несмотря на признание того, что нейрохимия исследует химические основы функции и дисфункции нейрона, считалось, что она в основном связана с изучением химических веществ, которые специфически содержатся в нервной системе, таких как неболь-

шие органические молекулы, нейромедиаторы и нейропептиды. Впоследствии стало понятно, что нейрохимические исследования не могут ограничиваться нейрон-специфичными соединениями. На первых этапах своего развития нейрохимия была в большей степени посвящена химическим процессам в нервной системе вне тесной связи с конкретным механизмом ее деятельности при реализации определенной физиологической функции. На современном этапе основное внимание уделяют именно функциональной нейробиохимии, максимально широко изучающей химические и молекулярные механизмы работы нервной системы в процессе реализации ее функций. Например, это нейрохимия поведения, обучения и памяти, сна и бодрствования, зрения и зрительного внимания, стресса, зависимости, мышечного сокращения, множества других конкретных физиологических и патологических состояний, клиническая и трансляционная нейрохимия.

Если, согласно высказыванию Н.П. Бехтеревой, биохимия — это язык физиологии, то нейрохимия — это язык всех нейронаук, потому что именно на базовом уровне химических соединений и реакций построены здания всех разделов современной нейронауки, которая исследует молекулярно-биологические процессы, структуры от синапсов и клеток до нейросетей, а также все функциональные аспекты деятельности нервной системы.

* Адресат для корреспонденции: 117485 Россия, Москва, ул. Бутлерова, 5а; e-mail: nata_gul@ihna.ru.

Функции нервной системы состоят в управлении и координации жизнедеятельности за счет регуляторной и интегрирующей роли по отношению к процессам, протекающим в целостном организме. Поэтому нейрохимия — одна из наиболее современных и бурно развивающихся областей биохимии и нейробиологии, тесно связанная с морфологией и физиологией нервной системы, молекулярная биологией, генетикой, неврологией и психиатрией. Являясь неотъемлемой частью нейроэндокринологии и нейроиммунологии, нейрохимия важна и для исследования других патологических состояний, не связанных первично с патологией нервной системы.

В этом выпуске журнала представлены статьи, посвященные ведущим нейрохимикам и нейрохимическим школам Москвы [1–5], Санкт-Петербурга [6, 7], Казани [8], Ростова-на-Дону [9]. Конечно, упомянутые в статьях персоналии и научные школы не исчерпывают достойных упоминания ученых-нейрохимиков России, статьи о которых не вошли в этот выпуск журнала по объективным и субъективным причинам. Тем не менее, это наш первый, но, надеемся, не последний шаг по сохранению истории отечественной нейрохимии. Российская нейрохимия в большой степени наследует советской нейрохимии, и ряд выдающихся нейробиологов из союзных республик внесли важнейший вклад в развитие нейрохимии в России. Среди этих ученых был А.А. Галоян, основатель и первый главный редактор журнала “Нейрохимия”, статья о котором также включена в этот выпуск [10].

Если история не зафиксирована, не записана, она исчезает из памяти с уходом людей, которые были ее свидетелями. Хотелось бы, чтобы история отечественной нейрохимии, выдающихся ученых и научных школ, важных для отечественной нейрохимии событий была документирована, сохранена, и это — основная цель данного сборника. Для большинства носителей памяти о фрагментах этой истории, авторов статей этого выпуска, ученые, о которых они пишут, были учителями или старшими коллегами, которые в существенной степени сформировали научные

взгляды авторов. Поэтому закончу эту вступительную статью строчками Андрея Дементьева:

Не смейте забывать учителей.
Пусть будет жизнь достойна их усилий.
Учителями славится Россия.
Ученики приносят славу ей.
Не смейте забывать учителей!

Последуем этому благородному призыву и сохраним историю отечественной нейрохимии и тех, кто обеспечивал ее развитие.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена за счет Госбюджета.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Автор заявляет, что у него нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каменский А.А., Дубынин В.А. // Нейрохимия. 2022. Т. 39. № 4. С. 333–339.
2. Шерстнев В.В. // Нейрохимия. 2022. Т. 39. № 4. С. 340–343.
3. Михайлова М.М., Сурин А.М., Соболевский А., Елшанская М., Большаков А.П. // Нейрохимия. 2022. Т. 39. № 4. С. 344–351.
4. Кудрин В.С., Наркевич В.Б., Ковалёв Г.И. // Нейрохимия. 2022. Т. 39. № 4. С. 352–356.
5. Крупина Н.А., Карпова М.Н. // Нейрохимия. 2022. Т. 39. № 4. С. 357–361.
6. Ещенко Н.Д., Галкина О.В., Чайка А.М. // Нейрохимия. 2022. Т. 39. № 4. С. 311–321.
7. Шпаков А.О. // Нейрохимия. 2022. Т. 39. № 4. С. 322–332.
8. Бухараева Э.А. // Нейрохимия. 2022. № 4. С. 367–376.
9. Менджерский А.М. // Нейрохимия. 2022. № 4. С. 362–366.
10. Агаджанов М.И. // Нейрохимия. 2022. № 4. С. 377–383.

Russian Scientific Neurochemical Schools

N. V. Gulyaeva^{a, b}

^a*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

^b*Research and Clinical Center for Neuropsychiatry of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia*

Introductory article to the special issue of the journal dedicated to Russian scientific neurochemical schools. This is the first issue in which the colleagues and scholars of outstanding Russian and Soviet scientists who greatly contributed to the development of neurochemistry, remember these scientists and their contribution to neuroscience.

Keywords: neurochemistry, brain biochemistry, neuroscience, scientific school

УДК 577.157(091);57(092)

НЕЙРОХИМИЧЕСКАЯ ШКОЛА САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА

© 2022 г. Н. Д. Ещенко¹, О. В. Галкина¹*, А. М. Чайка²¹ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный Университет,

Биологический факультет, кафедра биохимии, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБВОУ ВО “Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ”, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 29.06.2022 г.

После доработки 21.07.2022 г.

Принята к публикации 22.07.2022 г.

В статье представлены основные этапы развития работ по изучению биохимии мозга в Санкт-Петербургском (Ленинградском) государственном университете (СПбГУ), начиная с момента организации в 1928 году кафедры биохимии. Рассмотрен вклад в нейробиологию профессоров Е.С. Лондона, Г.Е. Владимиров, И.П. Ашмарина, М.И. Прохоровой. Даны краткие сведения о подготовке молодых специалистов-нейробиологов в СПбГУ в настоящее время.

Ключевые слова: нейробиология, Санкт-Петербургский (Ленинградский) государственный университет, синусостомия, применение радиоизотопов (¹⁴C, ³²P), гликоген мозга, липиды мозга, Е.С. Лондон, Г.Е. Владимиров, М.И. Прохорова, И.П. Ашмарин

DOI: 10.31857/S1027813322040069

Началу изучения биохимии мозга в Санкт-Петербургском (Ленинградском, ЛГУ) государственном университете было положено в 1928 году с организацией кафедры биохимии. Первым заведующим кафедрой в 1929 году был избран профессор (позднее — заслуженный деятель науки, 1935) Ефим Семенович Лондон — крупный ученый, известный своими работами в области биохимии, физиологии, иммунологии, радиобиологии (рис. 1).

Е.С. Лондон — автор первой монографии по радиобиологии [1]; им разработан метод автордиографии, широко используемый в разных областях биологии [2]. Он был первым ученым, который обнаружил принципиально важный для радиобиологии факт: под влиянием радиоактивного излучения наиболее ранние и выраженные патологические изменения происходят в кровеносных, половых и лимфатических органах животных, в то время как головной мозг, напротив, относительно радиорезистент [3].

Ефимом Семеновичем в ходе экспериментов, проведенных совместно с Ф.А. Левиным (Рокфеллеровский институт, США), впервые было установлено, что углеводным компонентом тимонуклеиновой кислоты является дезоксирибоза; это позволило дать изучаемому соединению так



Рис. 1. Лондон Ефим Семенович (1868–1939). Выдающийся российский и советский биохимик и физиолог, один из основоположников отечественной и мировой радиобиологии, создатель учения об обмене веществ в органах целого организма, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки (1935).

* Адресат для корреспонденции: 199034 Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; тел: 8(812) 328-21-82, e-mail: o.v.galkina@spbu.ru.



Рис. 2. Профессор Е.С. Лондон с группой студентов-практикантов кафедры биохимии Ленинградского университета — стоят во втором ряду и сотрудников Отдела патофизиологии обмена веществ ИЭМ — сидят в первом ряду (1932 г.) [2] (фото из архива каф. биохимии СПбГУ).

хорошо нам знакомое название — дезоксирибонуклеиновая кислота [4].

Разработанный Е.С. Лондоном метод ангиостомии [5] позволил впервые изучить некоторые стороны метаболизма углеводов, белков, аминокислот в органах животного *in vivo*. Особый интерес представляет модификация метода ангиостомии — синусостомия, которая дала возможность Е.С. Лондону и его сотрудникам первыми в мире в экспериментах на интактных животных количественно охарактеризовать чрезвычайно интенсивное потребление глюкозы головным мозгом [6]. Существенная разница в потреблении глюкозы мозгом и поглощении ее другими органами сохраняется при многих экспериментальных воздействиях. Эти работы под руководством Е.С. Лондона были первыми шагами в формировании нейрохимической школы нашего университета. Идеи, заложенные Е.С. Лондоном, успешно и плодотворно развивались его учениками и последователями не только в организованной им в 1929 году лаборатории обмена веществ (при кафедре биохимии ЛГУ), но и во многих других научно-исследовательских учреждениях. Данные, полученные Е.С. Лондоном более 90 лет назад, до сих пор приводятся в учебниках по нейрохимии, как одна из базовых характеристик метаболизма мозга.

Ефим Семенович был необычайно широко эрудированным человеком, разбиравшимся во многих областях биологии, медицины и других наук. Он обладал даром настоящего преподавателя, умея разъяснить студентам сложные вопросы и привлекать их к совместному обсуждению новых открытий. Уже с первых шагов в роли заведующего кафедрой биохимии Е.С. Лондон стал читать сту-



Рис. 3. Владимиров Георгий Ефимович (1901–1960). Советский биохимик, доктор биологических наук, профессор, академик АМН СССР (1960), полковник медицинской службы.

дентам-биологам большой лекционный курс по обмену веществ, который сопровождался специальным практикумом. Отдельные практические занятия проводились им на базе Института экспериментальной медицины, где он заведовал Отделом патофизиологии обмена веществ (рис. 2).

Выдающийся российский биохимик и физиолог Е.С. Лондон в начале 1939 г. был номинирован на Нобелевскую премию по физиологии и медицине, однако кончина Ефима Семеновича остановила процедуру рассмотрения его кандидатуры. Хочется отметить, что в “архиве Нобелевского комитета сохранился отзыв эксперта комитета — известного физиолога и фармаколога Ульфа Сванте фон Эйлера, который гласит, что в том году именно профессор Лондон (Ленинград) был “priority nominee, number one” [цит. по 7].

В 1940 году заведующим кафедрой биохимии ЛГУ был избран профессор (позднее академик АМН СССР) Георгий Ефимович Владимиров (рис. 3), известный своими работами в области биоэнергетики и нейрохимии и руководивший в это же время кафедрой биохимии в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Под руководством Г.Е. Владимирова на кафедре биохимии в ЛГУ выполнены приоритетные исследования по определению свободной энергии гидролиза АТФ [8]. В 1934–1940 гг. Г.Е. Владимиров возглавлял биохимическую группу Эльбрусской экспедиции АН СССР. Во время пребывания в условиях высокогорья Георгий Ефимович вместе



Рис. 4. Профессор Г.Е. Владимиров (первый ряд, в центре) с группой сотрудников кафедры биохимии биолого-почвенного факультета ЛГУ (1956 г.) (фото из архива каф. биохимии СПбГУ).

с коллегами на себе исследовали влияние разреженной атмосферы (гипоксии) на организм человека. Результаты этих работ были впоследствии дополнены многочисленными данными, полученными на лабораторных животных, которые подвергались воздействию гипоксии в барокамере. В совокупности, экспериментальный материал, полученный под руководством Г.Е. Владимирова, позволил выявить высокую чувствительность ЦНС к недостатку кислорода, а также обобщить представления о биохимических механизмах, участвующих в адаптации организма к гипоксии [9, 10].

Большой заслугой Георгия Ефимовича является то, что совместно с деканом биолого-почвенного факультета ЛГУ проф. М.И. Прохоровой он был инициатором использования в научной работе сотрудников кафедры (лаборатория химии белка и лаборатория обмена веществ) радиоактивных изотопов — ^{32}P и ^{14}C . Применение радиоизотопов в сочетании мгновенным замораживанием экспериментальных животных в жидком азоте было в то время новым, очень перспективным методическим подходом для изучения взаимосвязи между функциональным состоянием животного и скоростью метаболических процессов в головном мозге и других тканях *in vivo* [11–13]. Такой подход позволил Г.Е. Владимирову и сотрудникам (рис. 4) провести большой цикл экспериментов по изучению интенсивности обновления как фосфосодержащих соединений (АТФ, фосфопротеины, липопротеины, гексозофосфаты, рибонуклеопротеиды), так и других метаболитов при разных функциональных состояниях ЦНС — покой, возбуждение, наркотический сон, гипо- и гипертермия. В частности, было обнаружено резкое повышение скорости обновления фосфатных групп фосфопротеинов мозга при возбуждении и,

напротив, замедление этих процессов при торможении ЦНС [14–16].

Использование аминокислот, содержащих радиоактивную метку, позволило выявить заметные отличия в скорости обновления белков в различных отделах головного мозга и изменение этих показателей при разных функциональных состояниях [17–19]. Эксперименты с гипотермией убедительно доказали, что резкое снижение скорости обновления фосфосодержащих соединений, в первую очередь фосфопротеинов и липопротеинов, в мозге при снижении температуры тела связано с торможением метаболических процессов, а не с повреждением ферментативных систем или структурных элементов [20]. Результаты этих приоритетных исследований, были обобщены Г.Е. Владимировым в ряде статей [21, 22] и в многочисленных докладах на всесоюзных и международных съездах и конференциях. Таким образом, в экспериментах с мечеными атомами, выполненных под руководством Г.Е. Владимирова сотрудниками кафедры биохимии и лаборатории нейрохимии Института физиологии им. И.П. Павлова (зав. Г.Е. Владимиров) были получены новые и неожиданные для того времени данные о чрезвычайно высокой интенсивности метаболизма в ЦНС по сравнению с другими органами и тканями. Значительный вклад в понимание биохимических процессов в головном мозге, внесенный Г.Е. Владимировым, был высоко оценен мировой наукой — в начале 1960 года он был избран членом президиума Международной организации по исследованию мозга (International Brain Research Organization, IBRO).

В 1959 году группе сотрудников лаборатории химии белка кафедры биохимии ЛГУ (Р.Г. Броун, В.П. Гончарова, В.И. Дюрнбаум, И.С. Степанова)

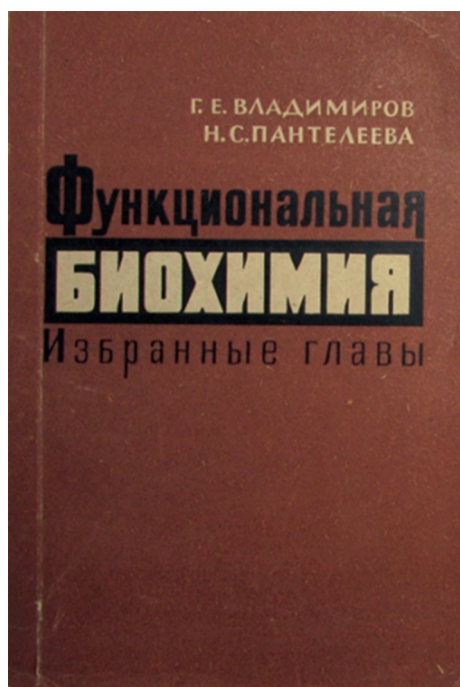


Рис. 5. Учебное пособие к разработанному на кафедре биохимии Г.Е. Владимировым и Н.С. Пантелеевой лекционному курсу “Функциональная биохимия” [23] (фото авторов).

Георгий Ефимович предложит новое направление исследований – изучение гетерогенности РНК мозга и сравнительный анализ нуклеотидного состава ДНК различных тканей. Эти работы послужили началом молекулярно-биологических исследований на кафедре биохимии, продолжающихся до настоящего времени. Под руководством Г.Е. Владимирова на кафедре биохимии Ленинградского университета было защищено несколько кандидатских диссертаций, посвященных нейрохимической тематике.

Много сил профессор Г.Е. Владимиров отдавал педагогической работе. Наряду с общим лекционным курсом “Биохимия” для всех студентов 2 курса биолого-почвенного факультета, для студентов кафедры биохимии он периодически читал специальные авторские курсы: “Новые методы биохимии”, “Элементы высшей математики для биохимиков”, “Энзимология с основами химической термодинамики и кинетики”, в последние годы жизни – курс “История биохимии”. Георгий Ефимович был прекрасным лектором. В его изложении даже самые трудные материалы становились понятными; он подсказывал студентам приемы мнемоники, позволяющие быстро и надолго запомнить сложнейшие термины и формулы (например, структуру гема). Кроме того следует отметить, что в свои лекции Георгий Ефимо-

вич всегда включал новейшие литературные данные и привлекал аудиторию к их обсуждению.

В 1955–1956 г. Георгий Ефимович начал читать новый разработанный им курс лекций “Функциональная биохимия”, содержащий разделы “Биохимия мышц” и “Биохимия мозга”. Материалы этого курса были отражены в учебном пособии в соавторстве с Н.С. Пантелеевой “Функциональная биохимия (избранные главы)” (рис. 5) [23]. В 1958 г. соответствующий раздел был выделен в самостоятельный лекционный курс “Биохимия мозга” (лектор проф. М.И. Прохорова). Этот курс, постоянно пополняемый новыми темами и экспериментальными данными, читается преподавателями кафедры биохимии Университета по настоящее время.

Очень большой вклад в развитие нейрохимических исследований на кафедре биохимии ЛГУ и в подготовку молодых специалистов (студентов и аспирантов, интересующихся нейрохимией) был внесен профессором, заслуженным деятелем науки РСФСР Марией Илларионовной Прохоровой.

М.И. Прохорова – ученица профессора Е.С. Лондона и академика А.А. Ухтомского, с 1952 г. заведовала лабораторией обмена веществ, которая затем была объединена с организованной в 1963 г. проблемной лабораторией биохимии нервной системы (рис. 6). С 1982 г. заведующей этой лабораторией стала профессор Н.Д. Ещенко. Все годы трудовой деятельности профессора М.И. Прохоровой, начиная со студенческих лет и аспирантуры, были связаны с кафедрой биохимии биолого-почвенного факультета и с лабораторией обмена веществ и биохимии нервной системы, входившей в структуру Физиологического института им. А.А. Ухтомского ЛГУ (рис. 7).

Под руководством М.И. Прохоровой с применением углерода [^{14}C] проводились углубленные исследования липидов и изучение особенностей углеводного и энергетического метаболизма головного мозга. Следует подчеркнуть, что применение радиоактивного углерода для изучения метаболизма в тканях животного организма *in vivo* впервые в нашей стране было начато именно в стенах университетской кафедры биохимии, в лабораториях химии белка и обмена веществ. Опыт работы с различными веществами, содержащими [^{14}C], обобщен в специальном пособии и в статьях [см. 24]. Использование глюкозы, содержащей [^{14}C], позволило обнаружить высокую скорость обновления гликогена мозга [24, 25] и продемонстрировать изменения этого показателя при различных функциональных состояниях и воздействиях [26]. Приоритетные результаты этих экспериментов убедительно доказали, что гликоген не пассивный структурный компонент клеток мозга, а, напротив, активно участвует в обеспечении функциональной деятельности ЦНС.



Рис. 6. Прохорова Мария Илларионовна (1901–1993). Советский нейрехимик, декан биолого-почвенного факультета Ленинградского государственного университета (ЛГУ), директор Физиологического института им. А.А. Ухтомского ЛГУ, Заслуженный деятель науки РСФСР, доктор биологических наук, профессор.

Заметным вкладом в нейрехимию являются результаты работ по всестороннему изучению липидов мозга, выполненных под руководством М.И. Прохоровой. В этих экспериментах использовался комплексный методический подход, сочетающий методы тонкослойной хроматографии, высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), количественного определения различных липидов с методом радиоактивной индикации. Применение соединений, содержащих радиоактивный углерод (^{14}C -ацетат, ^{14}C -глюкоза и др.) позволило оценивать не только количественное содержание, но и интенсивность обновления того или иного представителя определенного класса липидов [24, 27].

Детально были исследованы представители основных классов липидов (фосфолипиды, гликолипиды, триглицериды, холестерин и его производные, жирные кислоты) в головном мозге взрослых и растущих животных, в норме и при ряде воздействий [28–31].

Новые данные о специфике изменений жирнокислотной компоненты в разных фракциях фосфолипидов мозга в ходе постнатального развития и при некоторых воздействиях были получены методом ВЭЖХ [32]. Пионерскими были и сравнительные исследования фосфолипидов мозга в обогащенной фракции нейронов и фракции глиальных клеток [33, 34]. Особый интерес представляют работы по изучению специфических глико-

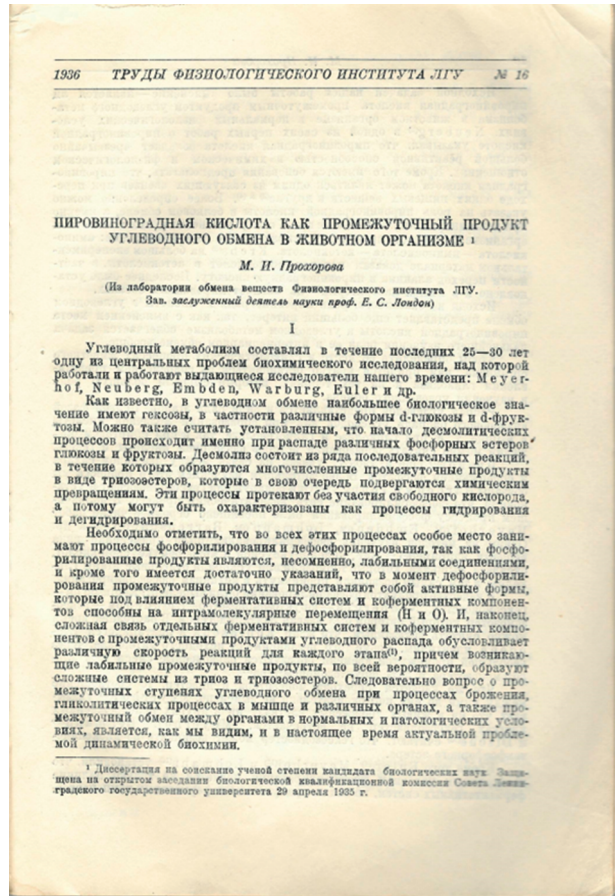


Рис. 7. Титульный лист статьи М.И. Прохоровой – сотрудницы лаборатории “Обмена веществ”, возглавляемой проф. Е.С. Лондоном, написанной по материалам ее кандидатской диссертации (фото авторов).

липидов нервной ткани; сюда относятся прежде всего ганглиозиды, а также липиды миелина – цереброзиды и сульфатиды. Приоритетные данные о различных представителях ганглиозидов мозга – об их структуре, интенсивности обмена в норме и при патологии, изменении соотношения в ходе постнатального развития и об их функциональной роли были получены в ходе многолетних исследований С.Ю. Тумановой [35–37].

Сведения о липидах мозга были бы неполными без изучения специфики процессов липогенеза и его регуляции. В середине 70-х годов в лаборатории биохимии нервной системы и обмена веществ эти исследования были инициированы проф. М.И. Прохоровой. В экспериментах с различными ^{14}C -содержащими предшественниками детально изучены источники углеродных атомов, используемых в мозге при синтезе представителей липидов различных классов, а также оценен вклад различных дегидрогеназных реакций, поставляющих восстановительные эквиваленты (НАДФН) для процесса липогенеза [38–40].

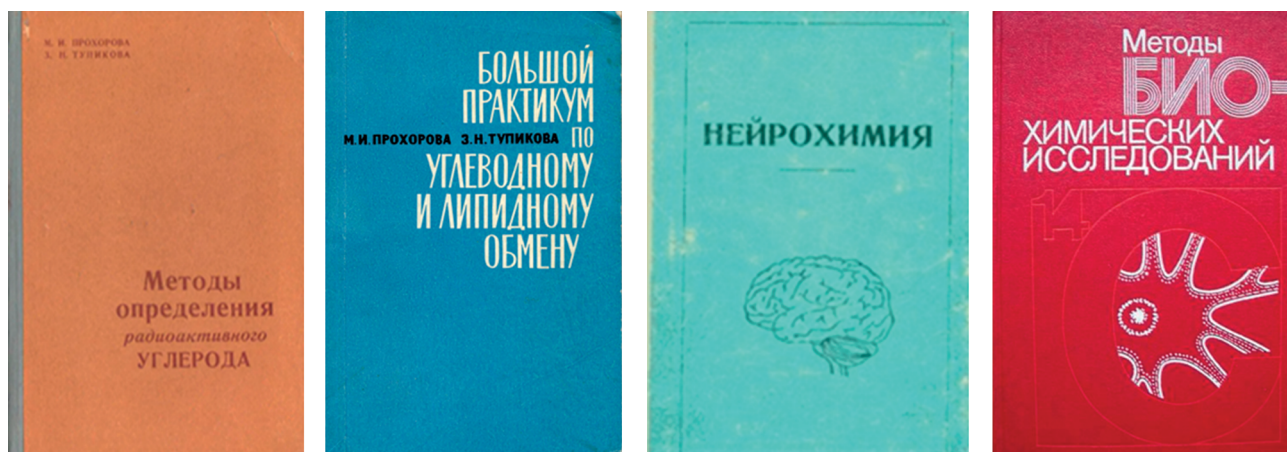


Рис. 8. Учебник и учебно-методические пособия, выпущенные по инициативе профессора М.И. Прохоровой (фото авторов).

Вся совокупность результатов этих всесторонних исследований, проведенных под руководством профессора М.И. Прохоровой, позволила доказать, что липиды играют принципиально важную роль в функциональной деятельности ЦНС.

Еще одним направлением в работе сотрудников лаборатории биохимии нервной системы и обмена веществ было традиционное для кафедры биохимии ЛГУ изучение энергетического и окислительного обмена в мозговой ткани. М.И. Прохоровой был предложен способ расчета величины “энергетического потока” (“energy flux”, ΔP_i), характеризующий интенсивность энергетического обмена в мозге, то есть интенсивность образования и расходования макроэргических соединений. Этот способ расчета основан на полученных в лаборатории данных о скорости потребления равномерно меченой [^{14}C]-глюкозы и окисления ее до CO_2 и воды [41]. Величина ΔP_i для мозга взрослых крыс по расчетам М.И. Прохоровой составляла 25.9 мкмоль P_i /г ткани за минуту, что хорошо совпадает с результатами других исследователей (24–28 мкмоль P_i /г ткани за минуту), полученных при использовании технически более сложных методических подходов [42].

Использование метода радиоактивной индикации в сочетании с методами определения активности ферментов и количества метаболитов дало возможность получить новые интересные данные о специфике протекания и регуляции реакций цикла Кребса в клетках головного мозга [43–45]. Было установлено, что интенсивность синтеза лимонной кислоты в головном мозге существенно выше, чем в других тканях; ведущим фактором контроля скорости цитратсинтазной реакции в мозге *in vivo* является соотношение адениннуклеотидов, в то время как в сердце, печени, почках — изменение концентрации оксалоацетата.

Сопряженная одновременная и однонаправленная регуляция цитратсинтазной и НАД-зависимой изоцитратдегидрогеназной реакций за счет изменения соотношения адениннуклеотидов характерна только для мозга [46–48].

Большой цикл работ, выполненный под руководством М.И. Прохоровой, посвящен изучению аминокислотного обмена в головном мозге. Особое внимание в этих исследованиях было обращено на аминокислоты “глутаминовой группы”, а также использование аминокислот как предшественников в липогенезе и глюконеогенезе при изменении функционального состояния ЦНС [49–51].

Несомненной заслугой профессора М.И. Прохоровой и существенным вкладом в изучение мозга можно считать то, что по ее инициативе весь огромный методический арсенал, накопленный сотрудниками лаборатории обмена веществ и биохимии нервной системы и преподавателями кафедры биохимии, был обобщен в двух методических пособиях [26, 52] (рис. 8). Отличительная особенность этих пособий заключается в том, что практически все описанные методики адаптированы для исследования нервной ткани и приведены конкретные примеры средних значений различных показателей для головного мозга взрослых крыс в сравнении с показателями для печени, сердца и других тканей.

Много внимания профессор М.И. Прохорова уделяла педагогической работе и подготовке молодых специалистов; под ее руководством на кафедре биохимии было защищено 28 кандидатских и 4 докторских диссертации по нейрохимической тематике. К чтению базового лекционного курса «Биохимия мозга» (впоследствии название курса — “Нейрохимия”) для студентов кафедры биохимии Мария Илларионовна привлекла сотрудников лаборатории обмена веществ и биохимии нервной



Рис. 9. Ашмарин Игорь Петрович (1925–2007). Советский и российский биохимик и физиолог, молекулярный биолог, вирусолог. Академик РАН (1982), генерал-майор медицинской службы, доктор биологических наук, профессор.

системы, что было положено в основу первого в нашей стране учебника “Нейрохимия” [53] (рис. 8).

В 1963 году по инициативе М.И. Прохоровой руководством Ленинградского государственного университета на кафедру биохимии биолого-почвенного факультета был приглашен один из самых талантливых учеников Г.Е. Владимирова – профессор (позднее академик АМН СССР)

Игорь Петрович Ашмарин, избранный в 1965г. заведующим кафедрой (рис. 9).

С приходом на кафедру биохимии профессора И.П. Ашмарина стало бурно развиваться молекулярно-биологическое направление, основы которого были ранее заложены проф. Г.Е. Владимировым. Талантливый ученый, яркий лектор, обаятельный человек, Игорь Петрович увлек своими идеями преподавателей и сотрудников кафедры и многочисленных учеников (рис. 10). Он разработал и с 1964 г. читал лекционный курс “Молекулярная биология”, слушать который собирались не только студенты-биохимики, но студенты и сотрудники многих кафедр биолого-почвенного факультета. Наряду с этим И.П. Ашмариным впервые на кафедре стали читаться такие курсы лекций как “Биохимия внутриклеточных структур”, “Биохимия вирусов”, “Теоретическая биохимия”, переработанный и расширенный курс “Химия белка”. Материалы этих лекционных курсов вошли в учебники и учебные пособия, в частности “Молекулярная биология. Избранные разделы” (1974 г.), второе издание которого, переработанное и дополненное новыми материалами, было опубликовано в 1977 г. Авторским коллективом во главе с И.П. Ашмариним выпущены также два учебника и учебное пособие по химии белка.

Традиционные лекционные курсы на кафедре биохимии профессор И.П. Ашмарин дополнял отдельными циклами лекций и докладами по биохимии онтогенеза, эволюционной биохимии, статистике и методам математического моделирования и планирования экспериментов. Особо необходимо отметить небольшой цикл лекций И.П. Ашмарина, посвященный проблемам памяти – одному из самых сложных и до сих пор до конца не исследованному разделу нейрохимии.



Рис. 10. И.П. Ашмарин и М.И. Прохорова (в центре, в первом ряду) с сотрудниками кафедры биохимии биолого-почвенного факультета ЛГУ, 1970 г., Петровский зал Двенадцати коллегий (фото из архива каф. биохимии СПбГУ).

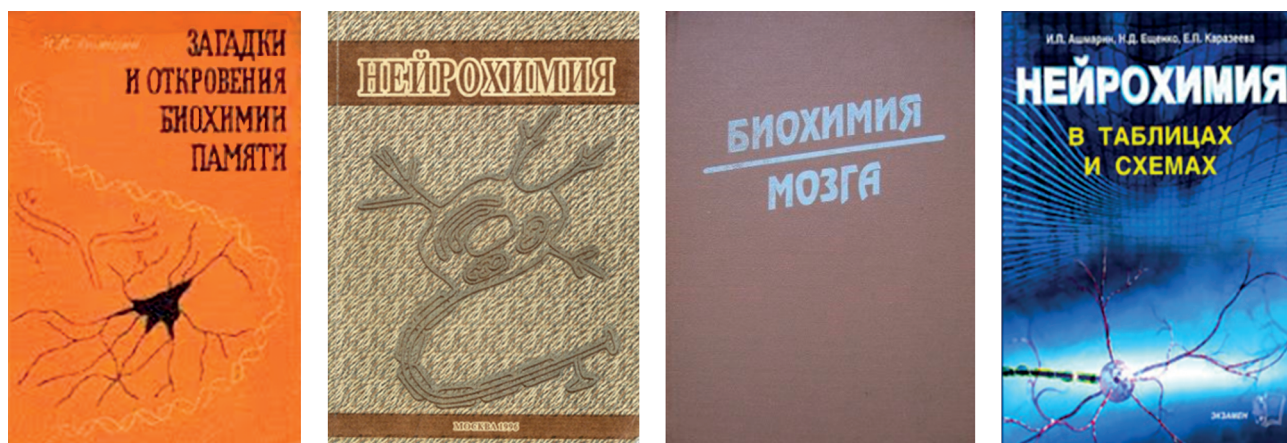


Рис. 11. Учебники и учебные пособия по нейрохимии, выпущенные по инициативе академика И.П. Ашмарина (фото авторов).

Материалы этого лекционного цикла вошли в пособие “Загадки и откровения биохимии памяти” [54] (рис. 11).

Молекулярно-биологическое направление в научно-исследовательской работе, начатое в 1959 г. еще по инициативе профессора Г.Е. Владимирова на базе лаборатории химии белка, стало активно развиваться, благодаря новым идеям и предложениям И.П. Ашмарина. Основная тематика этих работ была связана с изучением гетерогенности РНК и гистонов в различных тканях, с выяснением роли ацетилирования гистонов и фосфорилирования негистоновых белков в транскрипционной активности хроматина и др. В результате изучения информационных РНК была впервые установлена более высокая степень экспрессии генов в головном мозге по сравнению с другими тканями.

Игорь Петрович обладал “даром предвидения”, способностью на основании анализа самых первых единичных публикаций выбрать такое направление исследований, которое в дальнейшем развивалось в важную и перспективную область биологии и медицины. Хорошим примером этого является изучение катионных белков клетки, обладающих антибактериальными свойствами, предложенное И.П. Ашмариним вначале как темы дипломных или диссертационных работ и начатое на кафедре биохимии. Впоследствии оно расширилось до широкомасштабных работ по выявлению, анализу и синтезу антибиотических пептидов. Эти исследования проводятся в настоящее время сотрудниками кафедры биохимии в контакте с Институтом экспериментальной медицины [55–57].

Следует подчеркнуть, что даже после перехода на работу в Москву, Игорь Петрович не прерывал контактов с кафедрой биохимии Ленинградского университета. Он постоянно принимал участие в обсуждении экспериментальных результатов, полученных сотрудниками кафедры, и новых лите-

ратурных сведений, щедро делился новыми идеями. Поэтому смело можно сказать, что во многих публикациях сотрудников кафедры такие идеи нашли свое воплощение. Например, работа по поиску ядерных белков, способных участвовать в нейро-иммунных взаимодействиях [58] или исследование негистоновых катионных белков мозга, приведшее к обнаружению белка из группы нейротрофинов, способного поддерживать выживаемость и рост нейритов чувствительных нейронов в культуре [59], являются примерами таких публикаций.

По инициативе профессора И.П. Ашмарина были выпущены учебники “Нейрохимия” [60] и затем после переработки и внесения нового материала – “Биохимия мозга” [61], где сотрудники кафедры биохимии Ленинградского государственного университета (А.Е. Антипенко, Г.Г. Вольский, Н.Д. Ещенко, Л.М. Осадчая, С.Ю. Туманова) входят в состав авторских коллективов. Последнее учебное пособие “Нейрохимия в таблицах и схемах” [62] (рис. 11) вышло из печати уже после кончины Игоря Петровича.

После перехода в Санкт-Петербургском университете на двухуровневую систему образования (бакалавриат и магистратура) на кафедре биохимии возникла необходимость разработки новых учебных программ для магистратуры. В подготовке такой программы по нейрохимии для СПбГУ профессор И.П. Ашмарин принял активное участие – преподаватели кафедры обсуждали с ним тематику и план разработки новых лекционных курсов, возможных практикумов и тем для проведения семинаров. Все ценные советы, данные Игорем Петровичем, преподаватели кафедры приняли с глубокой благодарностью.

В настоящее время на кафедре биохимии биологического факультета Санкт-Петербургского государственного университета реализуются следующие учеб-

ные дисциплины, связанные с направлением “Нейрохимия”:

– бакалавриат (4-й курс обучения): лекционный курс “Нейрохимия” (54 ч). В спецкурсе рассматриваются основные современные представления о метаболизме нервной ткани, липидах (в том числе о специфических липидах мозга), нейроспецифических белках, о работе основных нейромедиаторных систем; одна из лекций посвящена биохимии памяти. Лекции дополняются семинарскими занятиями.

– магистратура: для обучающихся читаются следующие курсы лекций: “Функциональная нейрохимия” (26 ч), “Биохимия развивающегося мозга” (38 ч) и “Биохимия психических и нервных болезней” (32 ч). Лекционные курсы для магистрантов слушают не только студенты кафедры биохимии, но и ряда других кафедр (физиологии, цитологии, генетики и др.).

– аспирантура: курс лекций “Функциональная нейрохимия” (68 ч) предназначен для аспирантов, которые окончили учебные учреждения, где не преподают нейрохимию.

Кроме перечисленных лекционных курсов на кафедре биохимии СПбГУ читаются лекции, в которых есть разделы, посвященные нейрохимии: “Биохимия липидов”, “Свободнорадикальное окисление”, а также лекционный курс “Биохимические механизмы патологии (биохимия наследуемых заболеваний)”. К большинству из вышеперечисленных курсов сотрудниками кафедры написаны и выпущены учебники и учебные пособия [63–67].

Экспериментальную часть выпускных квалификационных работ (ВКР), связанных с проблемами нейрохимии, студенты выполняют либо на кафедре, либо в лабораториях научно-исследовательских институтов (Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Институт экспериментальной медицины, Институт цитологии РАН и др.).

Подводя итоги данного обзора по истории развития нейрохимии на кафедре биохимии в Санкт-Петербургском (Ленинградском) государственном университете, можно сказать, что в настоящее время эта бурно развивающаяся область биологии стала привлекать внимание не только биохимиков, но и специалистов других кафедр.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Внешнее финансирование отсутствует.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *London E.S.* // *Das Radium in der Biologie und Medizin.* Leipzig. 1911. 199 p.
2. *Прохорова М.И., Дубинский А.М.* // Ефим Семенович Лондон. Л.: Изд-во ЛГУ, 1969. 61 с.
3. *Лондон Е.С.* // *Арх. биол. наук.* 1902. Т. 9. № 4. С. 423–445.
4. *Levene P.A., London E.S.* // *J. Biol. Chem.* 1929. V. 83. P. 793–802.
5. *London E.S., Kotchneva N.P.* // *Tiefblutforschungen. I. Mitt. Die Vagostomie.* Hoppe-Seyler Z. 1917. V. 3. С. 273–279.
6. *London E.S.* // *Angiostomie und Organestoff wechsel.* Moskau: Verlag des All-Union Instituts für Experimentelle Medizin, 1935. 206 p.
7. *Мазинг Ю.А., Чурилов Л.П.* // *Клиническая патофизиология.* 2018. Т. 24. № 4. С. 3–25.
8. *Vladimirov G.E., Vlassova V.G., Kolotilova A.I., Lyzlova S.N., Panteleyeva N.S.* // *Nature.* 1957. V. 179. № 4574. P. 1350–1351.
9. *Владимиров Г.Е., Дедюлин И.М., Милюшкевич Г.Ф. и др.* // *Сб. докл. VI Всесоюзного съезда физиол., биохим., фармакол.* 1937. Тбилиси, 12–18 октября 1937. С. 518–523.
10. *Владимиров Г.Е.* // *Физиол. журн. СССР.* 1938. Т. XXV. Вып. 6. с. 779–784.
11. *Владимиров Г.Е.* // *Сб. Успехи биол. химии.* 1954. Т. 2. С. 51–65.
12. *Палладин А.В., Владимиров Г.Е.* // *Сб. “Применение изотопов в технике, биологии и сельском хозяйстве”.* М.: Изд. АН СССР, 1995. С. 227–243.
13. *Владимиров Г.Е., Палладин А.В.* // *Сб. докладов, представленных на I Межд. конф. по мирному использованию атомной энергии (Женева, 8–20 авг. 1955).* М.: Изд. АН СССР, 1958. Т. 12. С. 473–480.
14. *Владимиров Г.Е.* // *Сб. докладов XIX Межд. конгр. физиологов (Монреаль, Канада).* М.: Изд. АН СССР, 1953. С. 3–16.
15. *Владимиров Г.Е., Рубель Л.Н.* // *Доклады АН СССР.* 1954. Т. 96. № 5. С. 1021–1024.
16. *Владимиров Г.Е.* // “Гагрские беседы”. Тбилиси.: Изд. АН Груз. ССР, 1956. С. 345–375.
17. *Владимиров Г.Е., Уринсон А.П.* // *Биохимия.* 1957. Т. 22. Вып. 4. С. 709–714.
18. *Владимиров Г.Е.* // *Сб. Актуальные вопросы современной биохимии.* 1959. Т. 1. С. 114–125.
19. *Vladimirov G.E.* // *Int. Conf. of Radioisotopes in Scientific research.* Paris. 1957. V. 2. P. 167.
20. *Владимиров Г.Е., Иванова Т.Н., Правдина Н.И., Рубель Л.Н.* // *Биохимия.* 1959. Т. 24. Вып. 5. С. 891–898.
21. *Владимиров Г.Е.* // *Физиол. журн. СССР.* 1953. Т. XXXIX. № 1. С. 3–16.
22. *Владимиров Г.Е.* // *Труды ин-та физиологии им. И.П. Павлова.* 1958. Т. 8. С. 527–532
23. *Владимиров Г.Е., Пантелева Н.С.* // *Функциональная биохимия (избранные главы).* Л.: Изд. ЛГУ, 1965. 242 с.

24. Прохорова М.И., Тупикова З.Н. // Методы определения радиоактивного углерода. Л.: Изд. ЛГУ, 1959. 128 с.
25. Прохорова М.И., Бродская Н.И., Соколова Г.П. // Вопр. мед. химии. 1957. № 4. С. 279–285.
26. Большой практикум по углеводному и липидному обмену / М.И. Прохорова, З.Н. Тупикова. Л.: Изд. ЛГУ, 1965. С. 42–65.
27. Прохорова М.И., Беспалова М.А., Липская А.А. и др. // Проблемы нейрохимии. Сб. научн. тр. АН СССР. М.-Л.: Наука, 1966. С. 103–118.
28. Зубер В.Л. // Нервная система. Л.: Изд-во ЛГУ, 1969. Вып. 10. С. 89–92.
29. Соколова Г.П. и др. // Вестник Ленингр. Ун-та. 1977. № 21. С. 96–104.
30. Флеров М.А., Толстухина Т.И. // Нервная система. Л.: Изд. ЛГУ, 1978. № 19. С. 58–62.
31. Путилина Ф.Е., Осадчая Л.М. // В кн.: Липиды биологических мембран. Тез. докл. Всесоюз. симпоз. Ташкент, 1980. С. 202–203.
32. Галкина О.В., Путилина Ф.Е., Ещенко Н.Д., Блюдин Ю.А. // Нейрохимия. 2002. Т. 19. № 4. С. 287–292.
33. Флёров М.А. // Вопр. мед. химии. 1978. Т. 24. Вып. 2. С. 174–179.
34. Флёров М.А. // Нейрохимия. 1985. Т. 4. № 4. С. 394–402.
35. Прохорова М.И., Беспалова М.А., Мухина А.П., Туманова С.Ю. // Вопр. биохимии мозга. Ереван: АН Арм. ССР, 1975. Т. 10. С. 182–187.
36. Туманова С.Ю. // Биохимия. 1978. Т. 43. Вып. 3. С. 387–398.
37. Туманова С.Ю., Прохорова М.И. // Нейрохимия. 1982. Т. 1. № 2. С. 184–199.
38. Ещенко Н.Д., Голубев А.Г., Осадчая Л.М., Путилина Ф.Е. // Вопр. мед. химии. 1975. Т. 21. Вып. 1. С. 73–77.
39. Ещенко Н.Д., Путилина Ф.Е. Липогенез в головном мозге при гипоксии // Вестник РАМН. 2000. № 9. С. 12–16.
40. Прохорова М.И., Ещенко Н.Д., Путилина Ф.Е. // Вопросы биохимии мозга. Ереван: Изд. АН Арм. ССР, 1974. Вып. 9. С. 211–218.
41. Прохорова М.И. // Нервная система. 1960. Вып. 1. С. 24–32.
42. Lowry O.H., Passonneau J.V., Hasselberger F.X., Schulz D.W. // J. Biol. Chem. 1964. V. 239. № 1. P. 18–30.
43. Ещенко Н.Д., Путилина Ф.Е., Прохорова М.И. // Сб. Вопросы биохимии мозга. Ереван: Изд. АН Арм. ССР, 1967. Т. 3. С. 149–160.
44. Ещенко Н.Д., Путилина Ф.Е. // Вестник ЛГУ. 1969. № 21. С. 112–116.
45. Ещенко Н.Д., Путилина Ф.Е. // Вопр. мед. химии. 1971. Т. 17. № 5. С. 98–102.
46. Ещенко Н.Д., Путилина Ф.Е., Прохорова М.И. // Вопросы биохимии мозга. Ереван: Изд. АН Арм. ССР, 1974. Вып. IX. С. 211–218.
47. Ещенко Н.Д., Редих С.В. // Пробл. эндокринологии. 1975. Т. 21. № 3. С. 87–92.
48. Ещенко Н.Д. // Нейрохимия. 1982. Т. 1. № 2. С. 92–105.
49. Ещенко Н.Д., Осадчая Л.М., Путилина Ф.Е., Прохорова М.И. // Вестник ЛГУ. 1975. Сер. биол. С. 85–90.
50. Ещенко Н.Д., Вилкова В.А., Захарова Л.И. // Сб. Метаболическая регуляция физиологического состояния. Пушино.: Изд. АН СССР, 1984. С. 56–58.
51. Захарова Л.И., Осадчая Л.М. // Проблемы биохимии (Нервная система). 1978. № 19. С. 103–119.
52. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) // Уч. пособие под ред. М.И. Прохоровой. Л.: Изд. ЛГУ, 1982. 272 с.
53. Нейрохимия (избранные разделы) // Уч. пособие под ред. М.И. Прохоровой. Л.: Изд-во ЛГУ, 1979. 271 с.
54. Ашмарин И.П. // Загадки и откровения биохимии памяти. Л.: Изд. ЛГУ, 1975. 160 с.
55. Ашмарин И.П., Ждан-Пушкина С.М., Кокряков В.Н. // Изв. АН СССР. Сер. биол. 1972. № 4. С. 502–508.
56. Кокряков В.Н., Ашмарин И.П., Пигаревский В.Е. // Биохимия. 1973. Т. 38. Вып. 6. С. 1276–1280.
57. Кокряков В.Н. // Биология антибиотиков животного происхождения. СПб: Наука, 1999. 162 с.
58. Мюльберг А.А., Гришина Т.В., Сенник О.В. // Нейрохимия. 2006. Т. 23. № 3. С. 185–198.
59. Goncharova V.P., Sotnikov O.S., Romanjuk A.V., Chalisova N.I., Chumasov E.I. // Neurosci. Behav. Physiol. 1989. V. 19. № 2. P. 124–129.
60. Нейрохимия // Под ред. И.П. Ашмарина, П.В. Стукалова. М., 1996. 470 с. В авторский коллектив вошли следующие сотрудники кафедры биохимии: А.Е. Антипенко, Г.Г. Вольский, Н.Д. Ещенко, Л.М. Осадчая, С.Ю. Туманова, М.А. Флеров.
61. Биохимия мозга // Под ред. И.П. Ашмарина, П.В. Стукалова, Н.Д. Ещенко. СПб, 1999. 326 с. Авторы – сотрудники СПбГУ: Г.Г. Вольский, Н.Д. Ещенко, Л.М. Осадчая, С.Ю. Туманова.
62. Ашмарин И.П., Ещенко Н.Д., Каразеева Е.П. Нейрохимия в таблицах и схемах. М.: Экзамен, 2007. 143 с.
63. Ещенко Н.Д. // Биохимия психических и нервных болезней. СПб: Изд. дом СПбГУ, 2004. 200 с.
64. Болдырев А.А., Ещенко Н.Д., Илюха В.А., Кяйвяряйнен Е.И. // Нейрохимия. Дрофа, 2010. 400 с.
65. Путилина Ф.Е., Ещенко Н.Д., Галкина О.В., Дижге Г.П., Красовская И.Е. // Биохимия наследуемых нарушений метаболизма (избранные разделы). Учебное пособие (ред. Н.Д. Ещенко). СПб: Изд. дом СПбГУ, 2011. 156 с.
66. Ещенко Н.Д., Путилина Ф.Е., Галкина О.В. // Биохимия развивающегося мозга (избранные разделы). Учебник (ред. Н.Д. Ещенко). СПб: Изд. дом СПбГУ, 2013. 252 с.
67. Галкина О.В., Ещенко Н.Д. // Свободнорадикальные процессы в биологии. Учебное пособие. Товарищество научных изданий КМК. Москва–Санкт-Петербург, 2020. 393 с.

Neurochemical School of Saint Petersburg State University**N. D. Eshchenko^a, O. V. Galkina^a, and A. M. Chaika^b**^a*St. Petersburg State University, Faculty of Biology, Department of Biochemistry, St. Petersburg, Russia*^b*S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia*

The article presents the main stages in the development of the brain biochemistry study at St. Petersburg (Leningrad) State University, starting from the foundation of the Biochemistry Department in 1928. The contribution to neurochemistry of professors E.S. London, G.E. Vladimirov, I.P. Ashmarin, M.I. Prokhorova is discussed. Brief information about the training of young neurochemists at St. Petersburg State University at the present time is given.

Keywords: neurochemistry, St. Petersburg (Leningrad) State University, sinusostomy, use of radioisotopes (¹⁴C, ³²P), brain glycogen, brain lipids, E.S. London, G.E. Vladimirov, M.I. Prokhorova, I.P. Ashmarin

УДК 575.8;577.1;611.8;612.4.05;612.8

ОСНОВОПОЛОЖНИКИ НЕЙРОХИМИИ В ИНСТИТУТЕ ЭВОЛЮЦИОННОЙ ФИЗИОЛОГИИ И БИОХИМИИ ИМ. И.М. СЕЧЕНОВА

© 2022 г. А. О. Шпаков*

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 29.06.2022 г.

После доработки 30.06.2022 г.

Принята к публикации 01.07.2022 г.

Становление и развитие нейрoхимии в Институте эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук (ИЭФБ РАН) тесно связано с именем его основателя — выдающего российского физиолога, академика Леона Абгаровича Орбели. Л.А. Орбели не только стал основоположником и идейным вдохновителем новой области физиологической науки — эволюционной физиологии, но в своих работах также отводил важнейшее значение изучению химических и клеточных механизмов функционирования центральной нервной системы, считая их “стержнем” реализации многих физиологических функций. Его дело достойно продолжили его ученики и последователи — академик Евгений Михайлович Крепс и член-корреспондент Андрей Львович Поленов, одни из создателей современной нейрoхимии и нейроэндокринологии в России. В основе их научного подхода, в полном согласии с традициями, заложенными Л.А. Орбели, лежит не статичный анализ биохимических и регуляторных процессов в нейронах и глиальных клетках, а изучение постоянно меняющихся в онтогенезе, филогенезе, под влиянием различных внешних и эндогенных факторов и в условиях патологии химических взаимодействий между нервными клетками, между отделами мозга, между мозгом и висцеральными органами. Только такой подход способен объяснить тонкие механизмы функционирования отдельных нейронов, мозга и всего организма в целом, а также выявить молекулярные причины заболеваний нервной, эндокринной и других систем организма. Творческим наследием Л.А. Орбели, Е.М. Крепса и А.Л. Поленова стали многочисленные научные школы нейрoхимиков и нейроэндокринологов в ИЭФБ РАН и в других научных учреждениях России, которые успешно развивают творческое наследие своих учителей.

Ключевые слова: нейрoхимия, нейроэндокринология, Леон Абгарович Орбели, Евгений Михайлович Крепс, Андрей Львович Поленов

DOI: 10.31857/S1027813322040203

ЛЕОН АБГАРОВИЧ ОРБЕЛИ

Академик Леон Абгарович Орбели (1882–1958), создатель Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук (ИЭФБ РАН), с полным правом считается основателем в нем нейрoхимического направления (рис. 1). В 1945 году, еще задолго до основания в 1956 году Института, носящего тогда название Институт эволюционной физиологии им. И.М. Сеченова АН СССР, Леон Абгарович был удостоен высокого звания Героя Социалистического Труда с вручением Ордена Ленина и золотой медали “Серп и Молот” за выдающиеся научные достижения в области эволюционной физиологии нервной системы и высшей нервной

деятельности, за многолетнюю работу по подготовке высококвалифицированных кадров, в том числе нейрофизиологов и нейрoхимиков. Это было признанием его выдающихся заслуг по созданию и плодотворному развитию первой в СССР физиологической школы, в то время наиболее влиятельной и авторитетной в нашей стране. Ее идейной основой была разработанная Леоном Абгаровичем и его учениками фундаментальная концепция, которая состояла в творческом понимании проблем физиологической науки и всего процесса фундаментального образования в области биологических наук, как единого целого, базирующегося на принципах тесной интеграции передовой науки и классического образования, фундаментальной и прикладной науки, преемственности научных и образовательных традиций. Леон Абгарович постулировал, что узкая специализация не позволя-

* Адресат для корреспонденции: 194223 Россия, Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 44; e-mail: alex_shpakov@list.ru.



Рис. 1. Академик АН СССР Леон Абгарович Орбели (1882–1958).

ет сформировать научную школу, вследствие чего необходимо фундаментальное знание, и в этом отношении нейрохимическое и нейрофизиологическое направление должно было и, в конечном итоге, стало одной из составляющих общего биологического и, в широком смысле этого слова, естественнонаучного знания.

Л.А. Орбели стал основоположником и идейным вдохновителем новой области физиологической науки – эволюционной физиологии [1–3], которая вот уже на протяжении более века плодотворно развивается усилиями его учеников и последователей. Научная общественность высоко оценила заслуги Леона Абгаровича в развитии эволюционной физиологии и предпринятые им прорывные исследования в области изучения механизмов различных физиологических функций, их становления, развития и взаимодействия, за что в 1946 году ему была присуждена первая золотая медаль им. И.И. Мечникова, выдающегося российского врача и иммунолога. Важнейшей задачей эволюционной физиологии Леон Абгарович считал выяснение приспособительной роли эволюции функций, раскрытие приспособительных механизмов их изменения и трансформации в процессе эволюции, осознание и понимание того, какие принципы и механизмы лежат в основе постоянной перестройки живого существа под влиянием различных, порой весьма агрессивных, факторов внутренней и внешней среды [1, 4].

При изучении эволюции функций Леон Абгарович и его последователи самое пристальное внимание уделяли тонким химическим и клеточ-

ным механизмам деятельности ЦНС, поскольку именно эти механизмы являются “стержнем” реализации многих из этих функций [4, 5]. И потому Леона Абгаровича с полным основанием можно считать идейным вдохновителем таких бурно развивающихся в последние десятилетия областей науки, как эволюционная нейробиология и эволюционная нейроэндокринология, находящихся на стыке биохимии, физиологии и фундаментальной медицины. Теоретическим базисом этих наук стала сформулированная Леоном Абгаровичем теория функциональной эволюции нервной системы [6, 7]. В ее основе было представление о том, что любая функция в своем развитии проходит три последовательных и тесно взаимосвязанных между собой этапа. Первый из них – этап автономной деятельности, когда орган или ткань в своей деятельности целиком зависят от каких-то конкретных, “местных” условий, будь то химические, температурные или какие-либо другие факторы. Второй этап включает сосуществование и взаимодействие двух форм деятельности – автономной и центральной, в ходе которого начинается подавление местного автоматизма со стороны центральной нервной системы (ЦНС). Третий этап включает полное подавление автоматизма и перераспределение механизмов координации нервной системы от ее низших отделов к высшим. При этом, Леон Абгарович постулировал, что в процессе развития и совершенствования функций старые функциональные отношения, формы и механизмы их реализации не исчезают бесследно. Они сохраняются и сосуществуют с формами и механизмами, возникающими позднее, но в скрытом виде, будучи заторможенными, подавленными, спрятанными до тех пор, пока какие-либо нарушения физиологического состояния организма не сделают возможным их проявление, своего рода функциональную “реинкарнацию”. Важной особенностью эволюции функций является то, что по мере их развития и совершенствования функционирование органов и ткани в своей деятельности все более и более подчиняется влиянию нервной системы, в связи с чем устанавливается многоуровневая и вместе с тем высоко интегрированная система контроля и регуляции физиологических процессов в целом организме.

Наряду с изучением основополагающих эволюционных механизмов, лежащих в основе формирования нервной системы, Леон Абгарович исследовал и конкретные аспекты ее функционирования [6, 7]. Им были установлены механизмы координационной деятельности ЦНС, что явилось важным вкладом в мировую нейрофизиологию и создало предпосылки для изучения в будущем нейробиологических основ интегративной и координирующей деятельности мозга. Большое значение Леон Абгарович уделял исследованиям по физиологии мозжечка, что позволило ему продемонстрировать исключительно важную роль

этого отдела мозга, как высшего модуляторного и регуляторного центра, осуществляющего свое влияние в тесном функциональном взаимодействии с симпатической нервной системой [8]. Им впервые было изучено участие мозжечка в поддержании согласованного состояния различных компонентов соматических и вегетативных рефлекторных дуг. При этом он концентрировал внимание на тех химических субстанциях, которые могут быть вовлечены в реализацию функциональных взаимодействий между компонентами нервной системы и отдельными нейронами, что указывает на нейрохимическую природу этих взаимодействий. Круг научных интересов Леона Абгаровича включал изучение проблемы боли [4, 5, 7]. Так на примере изучения различных эффекторов болевого раздражения он предложил концепцию, в соответствии с которой в сложной картине болевого синдрома участвуют как симпатическая нервная система, так и компоненты эндокринной системы — надпочечники и гипофиз. Это явилось еще одним свидетельством тесного взаимодействия нервной и эндокринной систем, причем не только на уровне регуляции эндокринных функций. Роль химических факторов центрального и периферического происхождения в этом случае сложно было переоценить. Многие из этих открытий и наблюдений были изложены Леоном Абгаровичем в монографии “Лекции по физиологии нервной системы”, опубликованной накануне Великой Отечественной войны [6], за что он был удостоен Сталинской премии первой степени.

Одной из важнейших задач функциональной эволюции Леон Абгарович считал умение с использованием строгого научного аппарата предвидеть то, как функции различных систем, взаимосвязи и взаимодействия между ними будут меняться и развиваться в будущем, в условиях все усиливающегося влияния антропогенных факторов [4, 5]. “Огромные успехи науки и техники сами по себе уже создают новые условия существования, настолько отличающиеся от нормальных природных условий, что они могут оказаться определяющими для дальнейшего хода развития жизни на Земле”. Эти пророческие слова с каждым годом становятся все более актуальными. Сказанные Леоном Абгаровичем много десятилетий назад, они в полной мере относятся к происходящим сейчас эволюционным изменениям функций нервной системы и определяют лежащие в основе этого нейрохимические механизмы, в том числе у человека XXI века, подверженного множеству трудно контролируемых техногенных и психосоциальных воздействий, а также влиянию на мозг различных лекарственных препаратов и терапевтических подходов.

Безусловно, важнейшим, если не главным достижением Леона Абгаровича стало создание научной школы. Эта школа объединила всех тех, кто с горячим сердцем и светлой головой предан-

но последовал за своим Учителем в удивительный и непредсказуемый мир эволюционной физиологии и биохимии. Среди учеников Леона Абгаровича были уже состоявшиеся титулованные ученые, научные работы которых получили широкое признание в мире, и еще совсем юные студенты и аспиранты, только начинающие свой путь в науке. Под своим крылом он собрал не только физиологов и биохимиков, но и ученых, работающих в областях, на первый взгляд достаточно далеких от биологии и медицины. И это делалось осознанно, поскольку основатель эволюционной физиологии со всей присущей ему интуицией понимал, что только на стыке наук, с использованием междисциплинарного подхода и разных взглядов на одни и те же явления биологического мира можно проникнуть в тайны эволюции живого, эволюции не механической, но функциональной. И немалую роль в научной школе Л.А. Орбели играли те его верные ученики и горячие последователи, кто составлял ее нейрохимическую когорту. Их было много, но мы подробно остановимся на удивительном научном пути двух из них — Евгения Михайловича Крепса и Андрея Львовича Поленова, которые многие годы плодотворно работали в ИЭФБ РАН и вклад которых в развитие нейрохимии в ИЭФБ РАН, как и в судьбе самого Института трудно переоценить.

ЕВГЕНИЙ МИХАЙЛОВИЧ КРЕПС

Академик Евгений Михайлович Крепс (1899—1985) возглавлял ИЭФБ РАН в течение 15 лет — с 1960 по 1975 годы, и ему Институт во многом обязан интенсивным развитием биохимического направления, которое, слившись с физиологией нервной системы, дало мощный толчок развитию нейрохимии (рис. 2). Его научная и научно-организационная деятельность была высоко оценена как Правительством СССР, так и членами Академии наук СССР. В 1969 году Евгению Михайловичу присвоено высокое звание Героя Социалистического Труда, он был награжден тремя орденами Ленина, орденом Трудового Красного Знамени. Евгений Михайлович также был удостоен премии Л.А. Орбели и золотой медали им. И.П. Павлова, которых он по праву считал своими учителями и идейными вдохновителями. Жизненный путь Евгения Михайловича и многие его научные достижения описаны как в автобиографических трудах [9—12], так и его сподвижниками и последователями [13—16].

Еще в юном возрасте Евгений Михайлович мечтал о путешествиях по бескрайним просторам морей и океанов, и эта любовь к морским просторам не покидала его всю жизнь, во многом предопределив путь в науке. Через очарование морских глубин он пришел в биохимию и физиологию морских организмов, а в дальнейшем стал

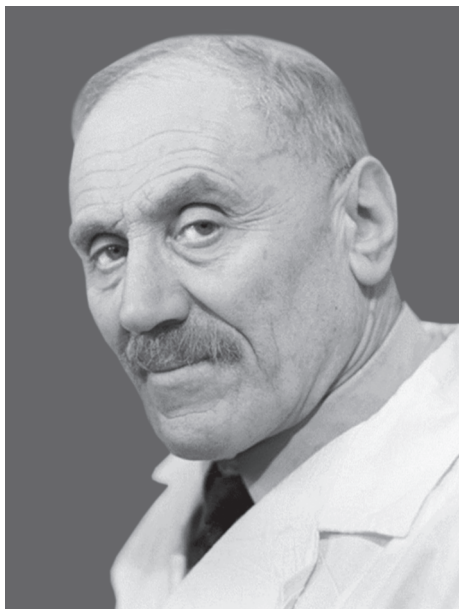


Рис. 2. Академик АН СССР Евгений Михайлович Крепс (1899–1985).

достигать тайны нейрохимической организации работы их нервной системы. Весь научный путь Евгения Михайловича в той или иной степени связан с морем. В 1923 году он организует Лабораторию сравнительной физиологии морских организмов на Мурманской морской биологической станции. Затем, в 1933 году, будучи приглашен Л.А. Орбели во Всесоюзный Институт экспериментальной медицины, создает там Лабораторию сравнительной физиологии, где продолжает исследования биохимических и нейрохимических основ жизнедеятельности рыб. Впоследствии, став заместителем директора Института физиологии им. И.П. Павлова, который тогда возглавлял Л.А. Орбели, Евгений Михайлович исследует морские организмы уже в Лаборатории сравнительной физиологии и биохимии, одновременно с этим уделяя немало времени и сил научно-исследовательской работе на Севастопольской биологической станции.

В 1950-е годы, являясь руководителем Лаборатории сравнительной физиологии в Институте физиологии им. И.П. Павлова, Евгений Михайлович концентрирует все свое внимание на изучении обмена фосфолипидов и нуклеиновых кислот в тканях мозга, используя для этого тогда революционный метод, основанный на применении радиоактивных изотопов фосфора — ^{32}P , который был им разработан и усовершенствован [17, 18]. В этом ему помог богатый опыт экспериментальной работы, полученный на кафедре физической и коллоидной химии химического факультета Ленинградского Государственного университета. Уни-

кальность радиоизотопных методов состоит в том, что они характеризуются высокой точностью и возможностью измерений биохимических и нейрохимических показателей в процессе жизнедеятельности организма. В то время эти методы не имели альтернативы для подобного рода исследований. Сравнительный подход в исследованиях Евгения Михайловича сочетался с изучением зависимости интенсивности обмена фосфолипидов и нуклеиновых кислот в тканях мозга от функционального состояния ЦНС, включая состояние сна и бодрствования, воздействия на мозг различных активизирующих его работу стимулов, в том числе фармакологических. В рамках этих исследований изучалась интенсивность метаболических превращений фосфорсодержащих соединений, меченых изотопом ^{32}P , на разных стадиях выработки условных рефлексов. При этом уже в те годы Евгений Михайлович проявлял значительный интерес к проведению систематических исследований липидов мозга у животных различного филогенетического уровня, в первую очередь у различных видов рыб [19, 20], что легло в основу его дальнейшей плодотворной работы в области сравнительного изучения опосредуемых липидами нейрохимических механизмов функционирования мозга.

Новый мощный импульс к исследованиям липидов мозга, основных структурных и функциональных составляющих всех клеток, в том числе, нейронов, был дан двумя событиями. Это длительные морские экспедиции на судне “Витязь” к южным островам Тихого океана и вдоль берегов Индийского океана, в которых Евгений Михайлович был руководителем радиометрического отряда, и прервавшее его вторую экспедицию неожиданное предложение возглавить Институт эволюционной физиологии им. И.М. Сеченова. Став в 1960 году директором Института, Евгений Михайлович возглавил Лабораторию биохимии нервной системы, которая затем была преобразована в Лабораторию сравнительной нейрохимии, официально положив начало нейрохимическому направлению в ИЭФБ РАН.

С самого начала создания новой Лаборатории сравнительной нейрохимии ее основным направлением стало сравнительное изучение липидов нервных клеток мозга позвоночных и беспозвоночных животных, причем ключевым вопросом было изучение эволюционных аспектов структуры и функций липидов. Необходимо подчеркнуть, что до начала 1960-х годов липидами в мозге занимались крайне мало, рассматривая их в основном как структурные компоненты мембран. Евгений Михайлович, с присущим ему научным предвидением, сначала предположил, а затем получил неопровержимые доказательства того, что липиды наделены в мозге и другими функциями, являясь важнейшими компонентами сигнальных путей гормонов, нейромедиаторов и других фи-

зиологически активных веществ, участвуя в процессах адаптации животных к меняющимся условиям окружающей среды, в этиологии и патогенеза заболеваний нервной системы, в контроле синаптической передачи, в обеспечении и регуляции интегративных и координирующих взаимодействий между нервными клетками [21]. При этом исследования не ограничивались раскрытием фундаментальных основ роли липидов в функционировании мозга, но и были ориентированы на разработку новых лекарственных препаратов на основе соединений липидной природы. Это стало настоящим прорывом в понимании роли различных классов липидов в функционировании мозга и приоткрыло завесу тайны над участием липидов в регуляции активности нейронов и синаптической передачи. За исследования липидов клеточных мембран в 1985 году Евгений Михайлович и руководимый им коллектив стали лауреатами Государственной премии СССР.

Исследуя липиды мембран клеток мозга позвоночных и беспозвоночных животных, Евгений Михайлович обратил внимание на необыкновенное многообразие форм липидов, среди которых были различные формы глицерофосфолипидов, сфинголипидов, холестерин и его эфиры [21–23]. Одновременно с этим, он и его ученики показали удивительное сходство в структуре и распределении этих липидов в нервной системе как у беспозвоночных (черви, моллюски, членистоногие), так и у позвоночных животных, несмотря на то, что они сильно различаются по уровню организации нервной системы и механизмам ее регуляции. Неожиданным оказалось и то, что у животных, имеющих принципиально разные архетипы структурно-функциональной организации нервной системы, паттерн фосфолипидов в нервной ткани имеет черты сходства и представлен фосфатидилхолином, фосфатидилэтаноламином, фосфатидилсеринем, монофосфоинозитами и кардиолипином, причем это сходство проявлялось не только на качественном уровне, но и в количественных соотношениях между ними (Krebs, 1965). Сходство в составе фосфолипидов нервной ткани прослеживается и на онтогенетическом уровне, от эмбрионального периода развития организма до позднего онтогенеза [21, 23, 24]. Основываясь на этом, Евгений Михайлович со свойственной ему прозорливостью выдвинул гипотезу о том, что основной набор фосфолипидов сформировался на самых ранних этапах эволюции, еще до дивергенции животных на ветви вторичноротых и первичноротых, и это является важнейшим, фундаментальным проявлением биохимического единства жизни. Во многом опираясь на изучение фосфолипидов в мозге различных таксономических групп животных, он сформулировал один из основополагающих принципов функциональной и биохимической эволюции: “...если природа нашла какой-то удачный хими-

ческий способ решения биологической задачи, то она сохраняет его в дальнейшей эволюции, видоизменяя его в соответствии с бесконечным разнообразием условий существования, особенностей и специализации функций” [21].

Дальнейшие исследования Евгения Михайловича и его учеников показали, что, наряду с устойчивостью паттерна “ключевых” липидов в нервной системе различных организмов, как нейрохимической основы для обеспечения реализации их фундаментальных функций по интеграции и взаимодействию нервных клеток, в процессе усложнения организации ЦНС и формирования более сложноорганизованной сети нейронных взаимодействий, обеспечивающих высшую нервную деятельность, происходит постепенное изменение липидного состава нервных клеток [21, 23, 25, 26]. Это изменение осуществляется в первую очередь за счет отдельных, более специализированных в функциональном отношении классов липидов – сфингомиелина, цереброзидов, сульфатидов, ганглиозидов. Эти липиды составляют сравнительно небольшую часть всей липидной фракции, но играют исключительно важную роль в тонкой регуляции нейрохимических процессов.

Исследуя липиды в мозге различных рыб и оставаясь преданным учеником Л.А. Орбели и идейным последователем созданной им школы эволюционной физиологии, Евгений Михайлович смог на основе анализа липидов в мозге различных классов рыб выделить ганоидных рыб в отдельный таксон, более высокого порядка, чем один из надотрядов, относящихся к классу костистых рыб. Для этого был проведен сравнительный количественный анализ углеводных компонентов в составе ганглиозидов в мозге костистых, хрящевых и ганоидных рыб [21]. В результате было показано, что содержание полисиалоганглиозидов с четырьмя и более остатками сиаловой кислоты у костистых рыб составляет более 40% от общего количества ганглиозидов, что соответственно в 2 и 4 раза больше, чем у хрящевых и ганоидных рыб. При этом содержание ганглиозидов с короткой углеводной цепью максимально у хрящевых рыб, у которых оно составляет от 40 до 60%, в то время как у костистых и ганоидных рыб оно находится в диапазоне от 10 до 20%. В соответствии с этим, ганоидные рыбы существенно отличаются по содержанию полисиалированных ганглиозидов от костистых рыб, а по слабогликозилированным формам ганглиозидов – от хрящевых рыб, и тем самым по химическому составу ганглиозидов отличаются от обоих этих классов. В дальнейшем предположения Евгения Михайловича, сделанные им в отношении таксономии ганоидных рыб, были подтверждены с помощью других, в том числе генетических, методов исследования.

В конце 1970-х годов под руководством Евгения Михайловича был проведен комплекс уникальных работ по определению жирнокислотного состава мозга полугодовалого мамонта, который пролежал в вечной мерзлоте более 40 тысяч лет [27]. При изучении содержания сфингомиелина в мозге мамонта с помощью газожидкостной хроматографии было показано, что по жирнокислотному составу он близок таковому в мозге других млекопитающих. Наряду с этим были изучены хорошо сохранившиеся в ископаемых останках сфинголипиды и холестерин, которые также показали высокий уровень сходства по отношению к живущим ныне млекопитающим. Это исследование было первым в мире по изучению жирнокислотного состава в мозге ископаемых животных.

Евгений Михайлович уделял большое внимание исследованию роли липидов в жизнедеятельности мозга, в том числе при адаптации к меняющимся условиям окружающей среды и при различной функциональной активности организма [28–32]. При изучении холодноводных и тепловодных видов рыб им были установлены различия в жирнокислотном составе ряда фосфолипидов и ганглиозидов в мозге животных, которые достигались в основном посредством изменения соотношения насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты, таких как 18:0, 22:1, 24:1, 22:6 ω 3. В липидах мозга холодноводных рыб преобладали ненасыщенные жирные кислоты, в то время как у тепловодных преобладали насыщенные жирные кислоты. Это обусловлено тем, что введение двойных связей в жирнокислотную цепь приводит к изменению ассоциации между молекулами липидов, существенно снижая температуру их плавления, и это играет исключительно важную роль в адаптации к температуре воды, в которой обитает данный вид рыб, поскольку обеспечивает оптимальную для конкретных условий обитания жидкокристаллическую структуру мембран клеток, в том числе нервных. Основываясь на открытии адаптивной роли различных по жирнокислотному составу липидов в мозге рыб, Евгений Михайлович стал называть жирные кислоты одними из важнейших инструментов адаптации [21]. Он вместе со своими учениками показал, что перекисное окисление липидов является одним из ключевых механизмов при адаптации животных к меняющимся условиям окружающей среды, и это во многом объясняет компенсаторные изменения жирнокислотного состава липидов мембран, наблюдаемые при воздействии различных факторов [33].

Если до работ Евгения Михайловича липидам отводили в основном структурную функцию в составе клеток мозга, то после его исследований открылись новые горизонты роли липидов в функционировании ЦНС. В полном соответствии с выдвинутыми им положениями о разнообразии и многофункциональности липидов, как ключевых

компонентов нервных клеток, были получены убедительные свидетельства того, что липиды играют ключевую роль в контроле биохимических процессов в нейронах и глиальных клетках, вовлечены в сигнальную трансдукцию, в том числе выступая в качестве важнейших вторичных посредников, а также участвуют в регуляции генной транскрипции и посттрансляционной модификации белков. Сформулированные Евгением Михайловичем еще в 1960–1970-е годы концептуальные идеи, в дальнейшем обрели свое творческое развитие в работах его учеников и последователей, продолживших дело своего учителя и наставника в десятках нейрохимических лабораторий в престижных научных центрах как в нашей стране, так и за рубежом. Среди них профессор Н.Ф. Аврова, профессор Э.Я. Костецкий, Р.Г. Парнова, Н.Н. Наливаева, В.Н. Акулин и многие другие.

Особое место среди научных коллективов, возвращенных Евгением Михайловичем, занимает созданная им в ИЭФБ РАН Лаборатория сравнительной нейрохимии, которую уже на протяжении 40 лет возглавляет профессор Наталья Федоровна Аврова (с 2014 года лаборатория интегрирована в Лабораторию молекулярной эндокринологии и нейрохимии). Будучи привержены высоким научным традициям и принципам, заложенным Евгением Михайловичем, Н.Ф. Аврова и руководимый ею коллектив продолжают и творчески расширяют исследования роли липидов в функционировании ЦНС, привлекая для этого современные подходы нейрохимии, биохимии и молекулярной биологии. И многие сделанные ими открытия являются ярким свидетельством того, как научная интуиция и предвидения Евгения Михайловича позволили ему во многом опередить свое время. Проиллюстрируем это лишь несколькими примерами.

Развивая концепцию Евгения Михайловича об адаптогенной и функциональной роли ганглиозидов в тканях мозга, сотрудниками созданной им Лаборатории было установлено, что ганглиозиды обладают выраженным нейропротекторным действием. В экспериментах *in vivo* установлено, что ганглиозиды GM1 и GD1a повышают выживаемость клеток нейрональной линии PC12, подвергнутых токсическому воздействию бактериального липополисахарида, вызывающего менингоэнцефалиты при бактериальных инфекциях у человека. В основе этого лежит способность ганглиозидов, как важнейших компонентов плазматической мембраны, препятствовать транслокации Toll-подобного рецептора 4-го типа (TLR4), опознающего бактериальный липополисахарид, в липидные рафты нейронов, что отменяет негативный эффект этого токсина на их жизнеспособность [34]. В экспериментах *in vivo* продемонстрирован улучшающий эффект интраназально вводимого ганглиозид GM1 на когнитивные функции у крыс, нарушен-

ные при экспериментальном диабете [35]. Основываясь на сформулированных Евгением Михайловичем представлениях о важной роли природных липидов в контроле выживаемости нейронов, были получены приоритетные данные о том, что α -токоферол, биоактивный компонент жирорастворимого витамина E, подобно ганглиозидам, действует на нейроны как гормоноподобное вещество и оказывает на них нейропротекторный эффект. При введении крысам с ишемией головного мозга и последующей реперфузией он ослабляет окислительный стресс и апоптотические процессы в коре головного мозга [36, 37]. Тем самым, благодаря изучению молекулярных механизмов нейропротекторного действия на клетки мозга липидов различного происхождения открываются новые возможности для разработки регуляторов ЦНС липидной природы. Наряду с этим, полученные результаты важны для расшифровки молекулярных причин патологии мозга, обусловленных изменением липидного состава нервных и глиальных клеток и нарушениями опосредованной липидами внутриклеточной сигнализации в них.

АНДРЕЙ ЛЬВОВИЧ ПОЛЕНОВ

Член-корреспондент АН СССР (РАН), профессор Андрей Львович Поленов (1925–1996), основоположник отечественной школы эволюционной нейроэндокринологии, создатель и руководитель Лаборатории нейроэндокринологии в ИЭФБ РАН (рис. 3). Будучи учеником профессора Л.Н. Гербильского, он уже в студенческие годы увлекся тогда еще только зарождавшейся наукой – нейроэндокринологией, в основе которой было учение о нейросекреции, и это во многом предопределило весь его дальнейший научный путь. После защиты докторской диссертации в 1965 году, в которой Андрей Львович впервые выдвинул гипотезу о возможности физиологической регенерации нейросекреторных клеток, он был приглашен Е.М. Крепсом в ИЭФБ РАН, где сразу же приступил к созданию нового подразделения – Лаборатории нейроэндокринологии. Возглавив ее, вместе со своими коллегами-единомышленниками, он с присущей ему неумной энергией развернул широкий фронт исследований в области изучения структурно-функциональной организации нейросекреторной системы у беспозвоночных и позвоночных животных, и вскоре Лаборатория нейроэндокринологии ИЭФБ РАН заняла лидирующие позиции среди нейроэндокринологических лабораторий не только в СССР, но и в мире.

В 1968 году Андрей Львович опубликовал фундаментальную монографию “Гипоталамическая нейросекреция”, в которой не только обобщил результаты собственных исследований и подробно обсудил результаты своих коллег, но и сформулировал на многие десятилетия основные на-



Рис. 3. Член-корреспондент АН СССР Андрей Львович Поленов (1925–1996).

правления развития нейроэндокринологии [38]. Эта монография, несмотря на прошедшие со времени ее издания полвека, до сих пор не потеряла своей актуальности и остается настольной книгой для многих поколений нейроэндокринологов и нейрохимиков, вдохновляя их на новые научные открытия. Основываясь на обобщенных и проанализированных в монографии данных по морфологии, цитохимии и функциональной роли нейросекреторных клеток, являющихся компонентами гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы, их изменениям в онтогенезе и филогенезе, Андрей Львович сформулировал ряд концептуальных выводов. Он отмечал, что локализованные в различных гипоталамических ядрах нейросекреторные клетки имеют железистую природу и характеризуются ярко выраженной секреторной активностью. Эти клетки в процессе функционирования способны дегенерировать, и их пополнение осуществляется из пула клеток эпендимы и малодифференцированных клеток центрального серого вещества, причем в процессе эволюции позвоночных животных способность к регенерации нейросекреторных клеток ослабляется. Андрей Львович подчеркивал, что, несмотря на некоторое сходство, нейросекреторные клетки по ряду признаков отличаются от нейронов и имеют свой, отличный от нейронов, путь развития в фило- и онтогенезе, будучи генетически ближе расположены к нейроэпителиальным элементам эпендимы, в частности к железистым клеткам субкомиссурального органа.

Несомненной заслугой Андрея Львовича является определение понятия нейросекреции,

которое до сих пор звучит современно: “Под нейросекрецией мы понимаем способность особых высокоспециализированных элементов нервной ткани — нейросекреторных (нейрожелезистых) клеток — продуцировать биологически активные вещества — нейрогормоны, которые, в отличие от медиаторов, выделяемых нейронами в области синапсов и оказывающих кратковременное и локальное действие, поступают в гуморальные среды организма (кровь, спинномозговую жидкость) и осуществляют дистантное с широким диапазоном и длительным временем действия регулирующее влияние” [38].

Еще в 1960-е годы, описывая структуру гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы у различных представителей позвоночных, Андрей Львович указывал на прогрессивное ее усложнение в процессе эволюции, что выражается в повышении количества самостоятельных нейросекреторных центров, формировании нейрогипофиза, прогрессивном развитии порталных сосудов аденогипофиза, повышении доли многополярных нейросекреторных клеток и увеличении количества более совершенных, аксо-аденарных, нейросекреторных контактов. Значительно опередив свое время, он выдвинул концепцию о том, что нейрогормоны, секретируемые гипоталамическими нейросекреторными клетками и поступающие в кровотоки, способны влиять на вегетативные функции как через эндокринный аппарат, так и посредством прямого воздействия на различные органы и ткани. Расширяя эту концепцию, Андрей Львович пришел к заключению, что образующиеся в гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системе нейрогормоны обладают более широким диапазоном и спектром действия в сравнении с гормонами эндокринных желез и оказывают генерализованное действие на обширный комплекс органов, регулируя важнейшие физиологические и биохимические процессы в организме, в том числе имеющие приспособительный характер [38]. Предложенная им концепция и сделанные на ее основе предположения в значительной степени подтвердились более поздними исследованиями о множественности мишеней и механизмов действия гипоталамических нейрогормонов и рилизинг-факторов. Изучая опосредуемые нейрогормонами регуляторные взаимосвязи между различными компонентами гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системой, Андрей Львович одним из первых оценил исключительную важность применения и развития нейрохимического подхода для понимания тонких механизмов интеграции нервной и эндокринной систем, став одним из родоначальников молекулярной нейроэндокринологии, которая не только тесно связана с нейрохимией, но и в определенной степени с ней пересекается.

В 1970–1990-е годы Андрей Львович опубликовал большое число фундаментальных трудов по структурно-функциональной организации, функционированию и физиологической роли гипоталамо-гипофизарной системы у различных представителей позвоночных животных, среди которых хрящевые рыбы (осетр *Acipenser güldenstädti*) [39, 40], костистые рыбы (каrp *Cyprinus carpio*) [41, 42], круглоротые (минога *Lampetra fluviatilis*) [43], амфибии (лягушка *Rana temporaria*) [44, 45], млекопитающие (лемминг *Dicrostonyx torquatus*, суслик *Citellus erythrogenys*) [46, 47]. При этом формирование и функциональная активность гипоталамо-гипофизарной системы исследовались не только в филогенетическом, но и в онтогенетическом аспекте, включая ранние стадии развития организма [48]. Значительное внимание уделялось сезонным изменениям активности гипоталамо-гипофизарной системы и влиянию на нейросекреторную активность популяционных и миграционных циклов, в значительной степени определяющих интенсивность обменных процессов и репродуктивные функции, что было рассмотрено Андреем Львовичем и его сотрудниками при изучении популяций лемминга [47, 49, 50] и осетра [39]. Наряду с этим, проводился комплекс исследований по изучению влияния гипофизэктомии на ультраструктуру и нейронные связи в различных отделах мозга позвоночных. Так были получены приоритетные данные о влиянии гипофизэктомии на морфологию срединного возвышения у крыс [51] и на морфологию и функциональное состояние пептидергических нейронов у стерляди *Acipenser ruthenus* [52]. Было показано, что хроническое обезвоживание крыс приводит к дегенерации пептидергических нейросекреторных элементов в задней доле гипофиза, одной из причин чего является гиперфункция гипоталамо-гипофизарно-нейросекреторной системы [53]. Совместно с канадскими и японскими учеными Андрей Львович проводил исследования по установлению первичной структуры уротензина-II, пролактина и гормона роста у осетра и изучал роль этих гормональных агентов в функционировании нейроэндокринной системы [54–57]. С его активным участием в мозге и гипофизе осетра была установлена локализация ключевых гормональных регуляторов надпочечниковой оси — кортиколиберина и кортикотропина [58, 59].

Исследования нейросекреторных систем у различных представителей позвоночных позволили Андрею Львовичу выдвинуть и подтвердить концепцию о филогенетически древних механизмах нейрогормональной регуляции ЦНС и висцеральных органов, в основе которых лежит несколько регуляторных путей, опосредующих влияние нейросекреторных клеток на органы-мишени. Были также сформулированы концепция о двойном нейрогормональном, пептидергическом и

моноаминергическом контроле функций висцеральных органов и концепция об адаптивном значении нонапептидных нейрогормонов и регулируемых ими систем в ЦНС у животных различного филогенетического уровня. Эти и другие фундаментальные идеи, которые до настоящего времени являются основой современной нейроэндокринологии, включая эволюционную нейроэндокринологию, изложены в многочисленных трудах Андрея Львовича, включая подготовленную под его редакцией трехтомную монографию “Нейроэндокринология” [60, 61] и главу по эволюции гипоталамо-гипофизарного нейроэндокринного комплекса в коллективной монографии “Эволюционная физиология” [62].

Многие идеи Андрея Львовича легли в основу современных взглядов как в отношении структурно-функциональной организации и основополагающих механизмов функционирования нейроэндокринной системы, так и в отношении ее эволюции и формирования в онтогенезе. И это во многом было предопределено работами его учеников и последователей, среди которых академик М.В. Угрюмов, профессор О.А. Данилова, М.А. Бельский, М.С. Константинова, Ю.В. Алтуфьев, И.В. Романова, И.А. Красновская, В.В. Кузик, Г.Г. Корниенко, Н.А. Ефимова, П.Е. Гарлов, В.К. Четверухин и многие другие. В качестве иллюстрации преемственности идей Андрея Львовича можно привести результаты исследований по изучению взаимодействий между пептидергическими и моноаминергическими системами в различных отделах мозга в норме и при патологии, проводимых в настоящее время в основанной им в ИЭФБ РАН лаборатории (ныне – Лаборатория интегративной нейроэндокринологии). Были показаны функциональные взаимосвязи между меланокортиновой и моноаминергическими системами в гипоталамусе и других отделах мозга, а также выявлены их изменения и нарушения при метаболических расстройствах [63–65]. Теоретическим базисом для этих работ стала концептуальная идея Андрея Львовича об интегративных взаимодействиях между пептидергическими и моноаминергическими системами в ЦНС и о согласованном участии нейропептидов и моноаминов в регуляции функций висцеральных органов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Творческим наследием Леона Абгаровича Орбели, Евгения Михайловича Крепса и Андрея Львовича Поленова стали как разработка фундаментальных положений, лежащих в основе современной нейрохимии и нейроэндокринологии, так и создание ими содружества нейрохимических, нейроэндокринологических и нейрофизиологических лабораторий в ИЭФБ РАН и многих научных школ и коллективов в других городах РФ

и за рубежом, которые достойно продолжают их дело. Развивая идеи Леона Абгаровича, Евгения Михайловича и Андрея Львовича, их ученики и последователи рассматривают нейрохимию и нейроэндокринологию как науки, тесно интегрированные с другими областями биологии и медицины. В основе их научного подхода лежит не статичный анализ биохимических и регуляторных процессов в нейронах и глиальных клетках, а изучение постоянно меняющихся в онтогенезе, филогенезе, под влиянием различных внешних и эндогенных факторов и в условиях патологии химических взаимодействий между нервными клетками, между отделами мозга и между мозгом и висцеральными органами. И только такой подход способен объяснить тонкие механизмы функционирования отдельных нейронов, мозга и всего организма в целом, а также выявить те молекулярные и клеточные причины, которые лежат в основе развития заболеваний нервной, эндокринной и других систем организма. И завершить хочется словами выдающегося физиолога Ивана Петровича Павлова, учителя Леона Абгаровича, которые далеко не в последнюю очередь относятся к современной нейрохимии: “После главных побед науки над мертвым миром пришел черед разработки и живого мира, а в нем и венца земной природы – деятельности мозга. Задача на этом последнем пункте так невыразимо велика и сложна, что требуются все ресурсы мысли: абсолютная свобода, полное отрешенность от шаблона, какое только возможно разнообразие точек зрения и способов действия и т.д., чтобы обеспечить успех. Все работники мысли, с какой бы стороны они ни подходили к предмету, все увидят нечто на свою долю, а доли всех рано или поздно сложатся в разрешение величайшей задачи человеческой мысли” [66].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках государственного задания ИЭФБ РАН № 075-0152-22-00.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Автор заявляет, что у него нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Орбели Л.А. // Избранные труды (в 5-ти томах). Т. 1. Вопросы эволюционной физиологии / Под ред. С. Коштыянца. М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1961. 457 с.
2. Орбели Л.А. // Воспоминания / Под ред. Е.М. Крепса. М.: Наука, 1966. 132 с.
3. Лейбсон Л.Г. // Академик Орбели. Неопубликованные главы биографии. Л.: Наука, 1990. 192 с.

4. Орбели Л.А. // Избранные труды (в 5-ти томах). Т. 2. Адаптационно-трофическая функция нервной системы / Под ред. Е.М. Крепса и др. М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1962. 608 с.
5. Орбели Л.А. // Избранные труды (в 5-ти томах). Т. 3. Вопросы высшей нервной деятельности и ее развития / Под ред. Е.М. Крепса и др. М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1964. 480 с.
6. Орбели Л.А. // Лекции по физиологии нервной системы. 3-е изд., испр. и доп. М., Л.: Медгиз, Ленинградское отделение, 1938. 312 с.
7. Орбели Л.А. // Вопросы высшей нервной деятельности. Лекции и доклады. 1922–1949 гг. М.-Л.: 1949. 801 с.
8. Orbeli L.A. // Fiziol. Zh. SSSR Im. I.M. Sechenova. 1949. V. 35. P. 594.
9. Крепс Е.М. // На “Витязе” к островам Тихого океана. М.: Географгиз, 1959. 176 с.
10. Крепс Е.М. // Последняя экспедиция “Витязя”. М.: Мысль, 1983. 112 с.
11. Крепс Е.М. // О прожитом и пережитом. Серия “Ученые СССР. Очерки, воспоминания, материалы. М.: Наука, 1989. 200 с.
12. Крепс Е.М. // Я прожил интересную жизнь: избранные труды / Отв. редактор Ю.В. Наточин. СПб.: Наука, Санкт-Петербургская издательская фирма, 2007. 532 с.
13. Наточин Ю.В., Розенгарт Е.В. // Вестник РАН. 1999. 69. 337–343.
14. Наточин Ю.В. // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2007. Т. 93. С. 719–734.
15. Наточин Ю.В. // Историко-биологические исследования. 2021. Т. 13. С. 72–88.
16. Островский А.Н. // Природа. 2009. № 12. 59–68.
17. Kreps E.M., Verzhbinskaia N.A., Chenyakaeva E.Iu., Chirkovskaia E.V., Gavurina Ts.K. // Fiziol. Zh. SSSR Im. I.M. Sechenova. 1956. V. 42. P. 456–463.
18. Kreps E.M. // Tr. Inst. Fiziol. Im. I. P. Pavlova. 1959. V. 8. P. 543–548.
19. Kreps E.M. // Prog. Nucl. Energy. Biol. Sci. 1958. V. 2. P. 446–456.
20. Kreps E.M., Manukyan K.G., Smirnov A.A., Chirkovskaya E.V. // Biokhimiia. 1963. V. 28. P. 978–986.
21. Крепс Е.М. // Липиды клеточных мембран. Л.: Наука, Ленинградское отделение, 1981. 339 с.
22. Kreps E.M. // Ukr. Biokhim. Zh. 1965. V. 37. P. 734–741.
23. Kreps E.M. // Neurosci. Behav. Physiol. 1978. V. 9. P. 75–82.
24. Kreps E.M., Manukyan K.G., Patrikeeva M.V., Smirnov A.A., Chenyakaeva N.Y., Chirkovskaya E.V. // Fed. Proc. Transl. Suppl. 1966. V. 25. P. 277–282.
25. Kreps E.M. // Zh. Evol. Biokhim. Fiziol. 1976. V. 12. P. 493–502.
26. Kreps E.M., Avrova N.F., Zabelinskiĭ S.A., Kruglova E.E., Levitina M.V. // Zh. Evol. Biokhim. Fiziol. 1977. V. 13. P. 556–559.
27. Kreps E.M., Chirkovskaia E.V., Pomazanskaia L.F., Avrova N.F., Levitina M.V. // Zh. Evol. Biokhim. Fiziol. 1979. V. 15. P. 227–238.
28. Kreps E.M., Chebotarëva M.A., Akulin V.N. // Comp. Biochem. Physiol. 1969. V. 31. P. 419–430.
29. Kreps E.M., Avrova N.F., Krasil'nikova V.I., Levitina M.V., Obukhova E.L. // Zh. Evol. Biokhim. Fiziol. 1973. V. 9. P. 30–38.
30. Kreps E.M., Avrova N.F., Chebotarëva M.A., Chirkovskaya E.V., Krasilnikova V.I., Kruglova E.E., Levitina M.V., Obukhova E.L., Pomazanskaya L.F., Pravdina N.I., Zabelinskiĭ S.A. // Comp. Biochem. Physiol. 1975. V. 52. P. 283–292.
31. Kreps E.M., Avrova N.F., Chebotarëva M.A., Chirkovskaya E.V., Levitina M.V., Pomazanskaya L.F., Pravdina N.I. // Comp. Biochem. Physiol. 1975. V. 52. P. 293–299.
32. Kreps E.M., Avrova N.F., Krasil'nikova V.I., Kruglova E.E., Levitina M.V., Obukhova E.L., Pomazanskaya L.F., Pravdina N.I., Chebotarëva M.A., Chirkovskaya E.V. // Zh. Evol. Biokhim. Fiziol. 1975. V. 11. P. 233–241.
33. Kreps E.M., Tiurin V.A., Chelomin V.P., Gorbunov N.V., Nalivaeva N.N. // Zh. Evol. Biokhim. Fiziol. 1987. V. 23. P. 461–467.
34. Zakharova I.O., Sokolova T.V., Akhmetshina A.O., Avrova N.F. // Bull. Exp. Biol. Med. 2015. V. 159. P. 610–613.
35. Sukhov I.B., Lebedeva M.F., Zakharova I.O., Derkach K.V., Bayunova L.V., Zorina I.I., Avrova N.F., Shpakov A.O. // Bull. Exp. Biol. Med. 2020. V. 168. P. 317–320.
36. Zakharova I.O., Sokolova T.V., Vlasova Y.A., Bayunova L.V., Rychkova M.P., Avrova N.F. // Int. J. Mol. Sci. 2017. V. 18. P. 216.
37. Zakharova I.O., Bayunova L.V., Zorina I.I., Sokolova T.V., Shpakov A.O., Avrova N.F. // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. P. 11768.
38. Поленов А.Л. // Гипоталамическая нейросекреция. Л.: Наука, Ленинградское отделение, 1968. 159 с.
39. Polenov A.L., Garlov P.E., Koryakina E.D., Faleeva T.I. // Cell Tissue Res. 1976. V. 170. P. 113–128.
40. Polenov A.L., Belenky M.A., Garlov P.E., Konstantinova M.S. // Cell Tissue Res. 1976. V. 170. P. 129–144.
41. Polenov A.L., Belenky M.A., Kornienko G.G., Konstantinova M.S. // Cell Tissue Res. 1984. V. 237. P. 139–147.
42. Polenov A.L., Kornienko G.G., Belenky M.A. // Z. Mikrosk. Anat. Forsch. 1986. V. 100. P. 990–1006.
43. Belenky M.A., Konstantinova M.S., Polenov A.L. // Cell Tissue Res. 1979. V. 204. P. 319–331.
44. Chetverukhin V.K., Selivanova G.V., Onischenko L.S., Vlasova T.D., Polenov A.L. // Histochemistry. 1988. V. 88. P. 629–636.
45. Chetverukhin V.K., Polenov A.L. // Cell Tissue Res. 1993. V. 271. P. 341–350.
46. Polenov A.L., Yurisova M.N. // Z. Mikrosk. Anat. Forsch. 1975. V. 89. P. 991–1014.
47. Arshavskaya T.V., Polenov A.L., Tkachev A.V. // Z. Mikrosk. Anat. Forsch. 1984. V. 98. P. 580–596.
48. Polenov A.L., Efimova N.A., Konstantinova M.S., Senchik Y.I., Yakovleva I.V. // Cell Tissue Res. 1983. V. 232. P. 651–667.
49. Arshavskaya T.V., Polenov A.L. // Z. Mikrosk. Anat. Forsch. 1989. V. 103. P. 648–663.
50. Arshavskaya T.V., Polenov A.L., Tkachev A.V. // Z. Mikrosk. Anat. Forsch. 1989. V. 103. P. 627–647.
51. Polenov A.L., Belenky M.A., Bogdanović-Stosić N. // Cell Tissue Res. 1981. V. 218. P. 607–622.
52. Polenov A.L., Kuzik V.V., Danilova O.A. // Gen. Comp. Endocrinol. 1997. V. 105. P. 314–322.
53. Polenov A.L., Ugrumov M.V., Belenky M.A. // Cell Tissue Res. 1975. V. 160. P. 113–123.

54. *Farmer S.W., Hayashida T., Papkoff H., Polenov A.L.* // *Endocrinology*. 1981. V. 108. P. 377–381.
55. *McMaster D., Belenky M.A., Polenov A.L., Lederis K.* // *Gen. Comp. Endocrinol.* 1992. V. 87. P. 275–285.
56. *Yasuda A., Yamaguchi K., Noso T., Papkoff H., Polenov A.L., Nicoll C.S., Kawauchi H.* // *Biochim. Biophys. Acta*. 1992. V. 1120. P. 297–304.
57. *Noso T., Nicoll C.S., Polenov A.L., Kawauchi H.* // *Gen. Comp. Endocrinol.* 1993. V. 91. P. 90–95.
58. *Belenky M.A., Kuzik V.V., Chernigovskaya E.V., Polenov A.L.* // *Gen. Comp. Endocrinol.* 1985. V. 60. P. 20–26.
59. *González G.C., Belenky M.A., Polenov A.L., Lederis K.* // *J. Neurocytol.* 1992. V. 21. P. 885–896.
60. *Поленов А.Л., Кулаковский Э.Е.* // *Нейроэндокринология (в трех томах). Книга 1, часть 1 / Под ред. А.Л. Поленова. СПб.: Издательство ВИР, 1993. 229 с.*
61. *Поленов А.Л., Кулаковский Э.Е., Пруцкова Н.П.* // *Нейроэндокринология (в трех томах). Книга 1, часть 2 / Под ред. А.Л. Поленова. СПб.: Издательство ВИР, 1993. 398 с.*
62. *Эволюционная физиология. Часть 2 / Под ред. Е.М. Крепса. Л.: Наука, 1983. 508 с.*
63. *Romanova I.V., Mikhrina A.L., Shpakov A.O.* // *Dokl. Biol. Sci.* 2017. V. 472. P. 11–14.
64. *Romanova I.V., Derkach K.V., Mikhrina A.L., Sukhov I.B., Mikhailova E.V., Shpakov A.O.* // *Neurochem. Res.* 2018. V. 43. P. 821–837.
65. *Derkach K., Zakharova I., Zorina I., Bakhtuykov A., Romanova I., Bayunova L., Shpakov A.* // *PLoS One*. 2019. V. 14. P. e0213779.
66. *Павлов И.П.* Приветственное послание Директору Психологического Института им. Л.Г. Шукиной проф. Г.И. Челпанову в честь открытия 23 марта 1914 г.

Founders of Neurochemistry at the I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry

A. O. Shpakov

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

The formation and development of neurochemistry at the I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences (IEPhB RAS) is closely associated with the name of its founder, the outstanding Russian physiologist, academician Leon Abgarovich Orbeli. L.A. Orbeli not only became the founder and ideological inspirer of a new field of physiological science – evolutionary physiology, but also in his works assigned the greatest importance to the study of the chemical and cellular mechanisms of the functioning of the central nervous system, considering them the “core” of the implementation of many physiological functions. His work was worthily continued by his pupils and followers, Academician Evgeny Mikhailovich Kreps and Corresponding Member Andrei Lvovich Polenov, one of the founders of modern neurochemistry and neuroendocrinology in Russia. At the heart of their scientific approach, in full agreement with the traditions laid down by L.A. Orbeli, is not a static analysis of biochemical and regulatory processes in neurons and glial cells, but the study of chemical interactions between nerve cells, between parts of the brain, between the brain and visceral organs, which are constantly changing in ontogenesis, phylogenesis, under the influence of various external and endogenous factors and in pathological conditions. Only such an approach can explain the subtle mechanisms of the functioning of individual neurons, the brain and the whole organism as a whole, as well as identify the molecular causes of diseases of the nervous, endocrine and other body systems. The creative heritage of L.A. Orbeli, E.M. Kreps and A.L. Polenov became numerous scientific schools of neurochemists and neuroendocrinologists at IEPhB RAS and in other scientific institutions of Russia, which successfully develop the creative heritage of their teachers.

Keywords: neurochemistry, neuroendocrinology, Leon Abgarovich Orbeli, Evgeny Mikhailovich Kreps, Andrey Lvovich Polenov

УДК 612.1/.8+615.01/.03

ИГОРЬ ПЕТРОВИЧ АШМАРИН И КАФЕДРА ФИЗИОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ МГУ

© 2022 г. А. А. Каменский¹, В. А. Дубынин¹, *

¹Кафедра физиологии человека и животных биологического факультета
Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Поступила в редакцию 09.07.2022 г.

После доработки 21.07.2022 г.

Принята к публикации 22.07.2022 г.

В течение 20 лет (1986–2006) кафедрой физиологии человека и животных биологического факультета МГУ руководил академик РАН Игорь Петрович Ашмарин. В публикации рассматривается его выдающаяся роль в качестве ученого, организатора, педагога, создавшего в МГУ школу разно-стороннего и методического изучения регуляторных пептидов. Объектами исследования стали десятки природных и искусственно модифицированных пептидных молекул, их воздействие на сердечно-сосудистую систему, пищеварение и обмен веществ, гормональную сферу, активность мозга и др. При этом главнейшее внимание уделялось и продолжает уделяться системному рассмотрению выявляемых физиологических, патофизиологических и потенциально лечебных (корректирующих и протекторных) эффектов, а также механизмам нейроиммуноэндокринного взаимодействия на самых разных уровнях – от молекулярно-генетического до поведенческого.

Ключевые слова: регуляторные пептиды, нейроиммуноэндокринное взаимодействие, гомеостаз, патогенез

DOI: 10.31857/S1027813322040112

Деятельность Игоря Петровича в стенах биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова началась на кафедре биохимии, где он читал лекции [1]. Чуть позже интерес к недавно открытым регуляторным пептидам привел его к контактам с физиологами. На этом этапе Игорь Петрович реализовал свои научные идеи главным образом через внекафедральную комплексную лабораторию, где, в числе прочего, изучались нейротропные эффекты индолилалкиламинов. Ею руководил д.б.н. Г.О. Лильп, а в состав сотрудников входили С.Н. Титов и один из авторов этих строк – молодые, активные, легко воспринимавшие новые идеи и экспериментальные подходы. Видели мы его в ту пору нечасто, но, получив задание, работали быстро и энергично. Впрочем, по-другому нельзя было. Передавая для исследований препарат, Игорь Петрович очень вежливо говорил: “Я знаю, что вы чрезвычайно загружены, но если выдастся время, то посмотрите, действует ли этот аналог холецистокинина-8”. Ровно через двое суток он звонил и также вежливо выяснял, повлиял ли на поведение крыс озна-

ченный пептид. И очень удивлялся, если работа еще не была доведена до конца. Обладая исключительной памятью, Игорь Петрович помнил результаты экспериментов многие годы и всегда мог спросить: “Что это у вас эффект препарата сильнее стал? Раньше цифры были другими” (рис. 1).

Обладая огромным авторитетом, И.П. Ашмарин создал и возглавил межведомственную программу “Нейропептид”, по которой работал целый ряд научных коллективов. Эти исследования очень сблизили сотрудников биофака МГУ с замечательными химиками из Института молекулярной генетики РАН Н.Ф. Мясоедовым, В.Н. Незавибатько, М.А. Пономаревой-Степной, Л.А. Андреевой, Л.Ю. Алфеевой. Игорь Петрович поставил перед нашим совместным коллективом задачу: на основе регуляторного пептида создать принципиально новый стимулятор памяти с ноотропными свойствами [2]. В качестве основы для данного лекарства он предложил взять фрагмент кортикотропина – АКТГ(4–10). При этом пептидов, позитивно влияющих на память, известно много. Но эрудиция Игоря Петровича позволила ему принять безошибочное решение, и до последних дней жизни он был лучшим знатоком системы ре-

* Адресат для корреспонденции: 119991 Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12, биологический факультет, e-mail: dva-msu@yandex.ru.



Рис. 1. Игорь Петрович Ашмарин (1925–2007), академик РАМН, генерал-майор медицинской службы, заслуженный профессор МГУ. Фотография сделана во время публичного выступления в начале 1990-х годов.

гуляторных пептидов в нашей стране. Была проведена разноплановая и трудоемкая многолетняя работа по синтезу и тестированию множества аналогов АКТГ(4–10), по изобретению и испытанию лекарственной формы, по подготовке необходимых документов. В результате был создан гептапептид “Семакс”, который уже более 20 лет используется в клинической практике и как ноотроп, и как средство экстренной помощи после инсульта [3].

Как мы сейчас знаем, механизмы действия “Семакса” распространяются не только на меланокортиновую систему, но и активность факторов роста нервов (нейротрофинов), ряд других систем. В настоящее время продолжают исследоваться перспективы его лечебного применения в раннем постнатальном онтогенезе: при гипоксических повреждениях мозга новорожденных, при моделировании расстройств аутистического спектра, хронического стресса, нейровоспаления и др. [4]. Анализ функций более коротких фрагментов АКТГ позволил Н.Г. Левицкой выявить пептиды с амнестическим, ухудшающим память влиянием, что также имеет большое практическое значение. Этот факт иллюстрирует один из интереснейших принципов активности регуляторных пептидов: на некотором уровне деградации их молекулы способны приобретать свойства функциональных антагонистов, что важно с точки зрения стабилизации и контроля протекающих физиоло-

гических процессов. Важно, что Игорь Петрович расширял этот принцип и на другие нейромедиаторные системы. Примером может быть ГАМК (гамма-аминомасляная кислота), главный тормозный нейромедиатор, который, как известно, возникает при “деградации” (декарбоксилировании) глутамата – основного возбуждающего медиатора ЦНС.

В 59 лет И.П. Ашмарин решил полностью перейти на гражданскую службу, и в этот момент кафедра физиологии человека и животных биологического факультета МГУ оказалась без заведующего. Когда Игорю Петровичу предложили возглавить кафедру, он поначалу сомневался и говорил: “Какой из меня физиолог? Мне ближе биохимия”. Это, конечно, свидетельствовало о его скромности, поскольку физиологию человека он знал прекрасно, а патофизиологию и фармакологию – лучше любого сотрудника кафедры. В итоге его удалось уговорить, и тут важную роль сыграл замечательный эндокринолог, профессор кафедры В.Б. Розен, чье мнение Игорь Петрович очень ценил.

Приход нового заведующего взволновал коллектив кафедры, который насчитывал и насчитывает почти 100 человек. Ведь новый руководитель – генерал и академик РАМН, и никто не знал, что ему понравится, а что – нет. Но оказалось, что работать под началом Игоря Петровича не так уж и сложно, хотя, конечно, многим пришлось перестраиваться. Быстро сориентировавшись в интересах и возможностях сотрудников, он поручал каждому такое дело, которое тот мог исполнить наилучшим образом. И лишь в 21-м веке благодаря психологу Михаю Чиксентмихайи мы узнали, что это называется “состояние потока”: ставить трудные задачи (порой – на пределе возможностей), незаметно помогать и, конечно, хвалить после достижения успеха, а потом – предлагать что-то еще более сложное и интересное. Именно так можно вырастить ученого высокого уровня, да и любого творческого и инициативного человека, способного брать на себя ответственность не только за личное дело, но и за созданный коллектив.

В течении всех 20 лет, когда И.П. Ашмарин возглавлял кафедру, основной его “любвью” были регуляторные пептиды. При этом он никого не принуждал менять научную тематику, и, например, лаборатория, которой руководил В.Б. Розен, а затем – А.Н. Смирнов и О.В. Смирнова, продолжала и продолжает заниматься молекулярными механизмами действия стероидных гормонов. Однако научная интуиция и личное обаяние Игоря Петровича были таковы, что многие сотрудники кафедры сами захотели включить физиологи-



Рис. 2. Игорь Петрович Ашмарин и сотрудники кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова. Фотография сделана у главного входа на факультет в начале 2000-х годов.

чески активные пептиды в сферу своих научных интересов. Так появились циклы исследований по влиянию пептидных молекул на деятельность системы свертывания крови (Л.А. Ляпина и ее сотрудники) [5], свойства лимфатических сосудов (Т.В. Лелекова) [6], язвообразование (Г.Е. Самонина и Г.Н. Копылова) [7], терморегуляцию (Г.А. Сухова и ее ученики) [8], вегетативную нервную систему (Н.А. Соколова и ее группа) [9], работу мозговых структур и судорожные состояния (С.А. Чепурнов, Н.Е. Чепурнова, К.Р. Аббасова) [10], ЭЭГ человека (лаборатория А.Я. Каплана) [11] (рис. 2).

В итоге зачастую всего за несколько лет исследований кафедра получала разностороннюю, системную оценку активности того или иного пептидного регулятора, что крайне интересно в фундаментальном плане и сулит большие практические перспективы. В качестве примеров можно привести

комплексные исследования природных молекул, фрагментов и аналогов эндорфинов, вазопрессина, тиролиберина, кортиколиберина, ангиотензинов, субстанции Р, холецистокинина. Во многих случаях было показано, что эффект конкретного регуляторного пептида выходит за рамки “своей” системы, распространяется другие нейропептиды и “классические” нейромедиаторы (прежде всего, моноамины), модулирует функционирование эндокринной и иммунной систем. На основе полученных данных И.П. Ашмарин сформулировал теорию каскадной пептидной регуляции и представление о “синактонах” – важнейшие компоненты современного понимания сложнейших, эволюционно отобранных взаимодействий в системах регуляторных пептидов. Уже после смерти Игоря Петровича многие аспекты его теории были детали-

зированы и развиты в докторской диссертации и публикациях С.В. Королевой [12, 13].

Впрочем, академик РАМН И.П. Ашмарин смотрел на физиологические регуляции существенно шире. В своих работах он постоянно указывал на необходимость учета нейроиммуноэндокринного взаимодействия — как в норме, так и при развитии патологических процессов. Разработанный им цикл лекций “Физиология и современная медицина” для студентов выпускного курса кафедры начинался с того, что Игорь Петрович говорил: “Уважаемые студенты, вы уже освоили большое количество дисциплин, связанных с работой мозга, эндокринологией, иммунологией. А теперь давайте попробуем собрать все это вместе”. По его мнению, именно такой системный подход должен стать основой физиологии и медицины 21-го века. И здесь вновь очень значима роль регуляторных пептидов; ведь одна и та же молекула подчас способна проявлять гормональную, нейротропную и иммуномодулирующую активность. Примером конкретных исследований, инициированных Игорем Петровичем с этой сфере, являются работы по инверсной иммунной регуляции. Ими руководила д.б.н., сотрудница кафедры высшей нервной деятельности Р.А. Данилова; получены интереснейшие данные по возможности длительных изменений активности алкогольдегидрогеназы, моноаминоксидаз и др. [14, 15].

Как известно, регуляторные пептиды образуются в процессе “вырезания” из специфических белков-предшественников. Именно так возникают практически все известные группы нейропептидов, число которых по классификации, предложенной И.П. Ашмариним [16], на 1996 год составляло 18, а сейчас, по мнению многих авторов, приближается к 50. Однако в конце 70-х и в начале 80-х годов прошлого века стало понятно, что предшественниками регуляторных пептидов могут быть и совершенно “обычные” белки — коллаген, гемоглобин, цитохромы, казеины. Функциональное значение таких фрагментов продолжает дискутироваться. Однако на примере казеинов видно, что даже при высокой вариабельности первичной структуры, соответствующий регуляторному пептиду (например, бета-казоморфину) участок молекулы белка остается очень консервативным [17]. Следовательно, с высокой вероятностью наличие таких участков — не случайность, а эволюционно отобранный феномен. Его смысл И.П. Ашмарин в случае казоморфинов определял как адаптогенный: улучшение работы желудочно-кишечного тракта новорожденного, снижение стресса, увеличение привязанности к матери. В случае коллагена или гемоглобина речь идет, прежде всего, о

протекторном действии: фрагменты белковых молекул, возникающие в области травмы, помогают остановить кровотечение, снизить воспаление, запустить регенерацию [16, 18].

На заседаниях “Пептидного клуба” (еще одна инициатива И.П. Ашмарина), в ходе дискуссий и обсуждения экспериментальных данных на конференциях “Белки и пептиды” (доклады В.Х. Хавинсона, А.А. Замятнина, сотрудников НИИ фармакологии имени В.В. Закусова и Института биорганической химии имени М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова) в итоге выкристаллизовалось представление о “пептидоме” и “фрагментоме” белковых молекул [19–22]. Эта концепция касается не только животных, но также растений и грибов, простейших и бактерий. Она распространяется даже на вирусы, и сейчас появляется все больше данных, которые указывают: ферменты и структурные белки вирусов могут содержать в своем составе участки, характеризующиеся дополнительной активностью. Чаще всего — это способность блокировать различные компоненты иммунной защиты (прежде всего, систему интерферонов) [23].

Корректирующими и протекторными свойствами обладает большое количество пептидов: как коротких, состоящих всего из 2–4 аминокислот, так и более длинных. Их источником может быть гидролиз, разрушение структурных и каталитических, транспортных и двигательных белков той или иной ткани в месте повреждения или нарушения некоторой функции. Игорь Петрович Ашмарин постоянно подчеркивал, что до определенного уровня нарастания патологического процесса такие пептиды выполняют полезные регуляторные функции, возвращая систему к точке гомеостатического равновесия [16, 24]. Конкретные механизмы физиологической активности при этом могут носить рецепторный характер, но нередко, судя по всему, обусловлены более неспецифическим аллостерическим взаимодействием коротких пептидов с молекулами белков и нуклеиновых кислот (вплоть до регуляции активности отдельных генов) [16, 20]. Механизмы эти, конечно, нуждаются в дальнейшем изучении и конкретизации, но уже сейчас как отдельные пептиды, так и гидролизаты тканей молодых здоровых животных могут рассматриваться (и входить в клиническую практику) в качестве перспективных лечебных препаратов.

Указывая на достоинства пептидов, как лекарств (они не токсичны, зачастую очень специфичны, для них характерны каскадные эффекты и эволюционная консервативность [25, 26]), Игорь Петрович большое внимание уделял проблемам доставки пептидных регуляторов к клеткам-ми-



Рис. 3. Игорь Петрович Ашмарин и студенты кафедры.

шениям. В связи с этим значительные усилия затрачивались как на поиск путей модификации и стабилизации пептидных молекул, так и совершенствованию методов их введения в организм — прежде всего, анализу механизмов интраназальной активности препаратов [27–29].

Но, конечно, И.П. Ашмарин — это не только глубокие научные идеи и организация масштабных экспериментальных исследований. Игорь Петрович постоянно вел активную преподавательскую деятельность — и как заведующий кафедрой (спецкурсы для студентов-физиологов; рис. 3), и как популяризатор науки. Его лекции в Главном здании МГУ (известная многим аудитория 001) собирали сотни слушателей и пользовались неизменным успехом. Перу И.П. Ашмарина принадлежит большое число фундаментальных, концептуальных по характеру научных обзоров, ряд учебников и учебных пособий [1, 16, 30–35]. Один

из навыков, который он настойчиво прививал сотрудникам, студентам и аспирантам кафедры — осознанное использование современных методов статистического анализа первичных данных.

Игорь Петрович не любил собраний и заседаний, хотя всегда присутствовал на них, если это входило в круг его обязанностей. Выступал он редко, очень коротко и всегда строго по теме обсуждаемого вопроса. Руководство МГУ высоко ценило мнение Игоря Петровича. Так, ректор МГУ академик В.А. Садовничий не раз подчеркивал, что идея воссоздания медицинского факультета в МГУ принадлежит И.П. Ашмарину. За многие годы работы Игорь Петрович стал для биологического факультета родным человеком, и его имя золотыми буквами вписано в историю Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И.П. Ашмарин: жизнь в науке и наука в его жизни / Под ред. Ашмариной-Кукушкиной О.И., Ашмариной Л.И. М.: Изд-во МГУ, 2010. 328 с.
2. *Ashmarin I.P., Nezavibatko V.N., Levitskaya N.G., Koshchelev V.B., Kamensky A.A.* // *Neurosci. Res. Commun.* 1995. V. 16. № 2. P. 105–112.
3. *Левицкая Н.Г., Глазова Н.Ю., Себенцова Е.А., Манченко Д.М., Виленский Д.А., Андреева Л.А., Каменский А.А., Мясоедов Н.Ф.* // *Нейрохимия.* 2008. Т. 25. № 1–2. С. 111–118.
4. *Суханова Ю.А., Володина М.А., Себенцова Е.А., Глазова Н.Ю., Манченко Д.М., Иноземцева Л.С., Андреева Л.А., Долотов О.В., Левицкая Н.Г.* // *Нейрохимия.* 2018. Т. 35. № 1. С. 50–61.
5. *Ульянов А.М., Ляпина Л.А., Оберган Т.Ю., Шубина Т.А., Пасторова В.Е., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф., Ашмарин И.П.* // *Изв. Рос. академии наук. Сер. биол.* 2009. № 6. С. 740–744.
6. *Лелекова Т.В., Петунов С.Г., Санжиева Л.Ц., Ашмарин И.П., Орлов Р.С.* // *Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова.* 2022. Т. 88. № 4. С. 463–467.
7. *Золотарев Ю.А., Бадмаева К.Е., Бакаева З.В., Самонина Г.Е., Копылова Г.Н., Дадаян А.К., Зверков Ю.Б., Гаранин С.К., Васьковский Б.В., Ашмарин И.П., Мясоедов Н.Ф.* // *Биоорг. химия.* 2006. Т. 32. № 2. С. 192–197.
8. *Игнатъев Д.А., Воробьев В.В., Сухова Г.С., Зиганин Р.Х., Сухов В.П., Темнов А.В., Темнов А.А., Ашмарин И.П.* // *Нейрохимия.* 1998. Т. 15. № 3. С. 240–263.
9. *Тиняков Р.Л., Парин С.Б., Соколова Н.А., Ашмарин И.П.* // *Бюлл. эксперим. биол. мед.* 1997. Т. 124. № 11. С. 513–515.
10. *Ашмарин И.П., Асанова Л.М., Аббасова К.Р., Чепурнова Н.Е., Коссова Г.В., Чепурнов С.А., Инюшкин А.Н., Гончаров О.Б.* // *Радиацион. биол. Радиозэкология.* 2003. Т. 43. № 3. С. 324–327.
11. *Каплан А.Я., Кошелев В.Б., Незавибатько В.Н., Ашмарин И.П.* // *Физиол. человека.* 1992. Т. 18. № 5. С. 104–107.
12. *Николаева А.А., Королева С.В., Ашмарин И.П.* // *Эксперим. клинич. фармакол.* 2009. Т. 72. № 2. С. 60–64.
13. *Koroleva S.V., Nikolaeva A.A., Ashmarin I.P.* // *Neurochem. J.* 2012. V. 6. № 2. P. 132–143.
14. *Ашмарин И.П., Данилова Р.А., Обухова М.Ф.* // *Вестник Рос. академии мед. наук.* 2001. № 4. С. 27–30.
15. *Кушнир Е.А., Данилова Р.А., Обухова М.Ф., Ловать М.Л., Ашмарин И.П.* // *Иммунология.* 2004. Т. 25. № 4. С. 216–218.
16. *Ашмарин И.П., Карзеева Е.П.* // *Нейрохимия / Под ред. Ашмариной И.П., Стукалова П.В. М.: Изд-во Института биомедицинской химии РАМН,* 1996. С. 296–333.
17. *Дубынин В.А., Каменский А.А.* Бета-казоморфины и их роль в регуляции помедения. М.: Изд-во КМК, 2010. 306 с.
18. *Пептидная нейропротекция / Под ред. Дьяконова М.М., Каменского А.А.* СПб.: Наука, 2009. 256 с.
19. *Хавинсон В.Х., Кветной И.М., Ашмарин И.П.* // *Успехи современ. биол.* 2002. Т. 122. № 2. С. 190–202.
20. *Хавинсон В.Х.* // *Клинич. медицина.* 2020. Т. 90. № 3. С. 165–177.
21. *Замятнин А.А.* // *Биология.* 2002. № 25–26. P. 8–13.
22. *Замятнин А.А., Воронина О.Л.* // *Биохимия.* 2012. Т. 77. № 5. С. 622–632.
23. *Sajidah E.S., Lim K., Wong R.W.* // *Cells.* 2021. V. 10. № 6. P. 1424.
24. *Ашмарин И.П.* // *Вопросы мед. химии.* 1984. Т. 30. № 3. С. 2–7.
25. *Ашмарин И.П., Королева С.В., Мясоедов Н.Ф.* // *Эксперим. клинич. фармакология.* 2006. Т. 69. № 5. С. 3–6.
26. *Ашмарин И.П., Карзеева Е.П.* // *Журнал эволюц. биохим. физиол.* 2007. Т. 43. № 1. С. 104–106.
27. *Каменский А.А., Сарычева Н.Ю., Батурина Е.Ю., Ашмарин И.П.* // *Вестник Академии мед. наук СССР.* 1988. № 10. С. 43–48.
28. *Воскресенская О.Г., Титов С.А., Каменский А.А., Голубович В.П., Ашмарин И.П.* // *Журнал высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова.* 1998. Т. 48. № 1. С. 30–37.
29. *Ашмарин И.П., Багликова К.Е., Эдеева С.Е., Золотарев Ю.А., Козик В.С., Дадаян А.К., Дорохова Е.М., Алфеева Л.Ю., Андреева Л.А., Копылова Г.Н., Павлов Т.С., Васьковский Б.В., Мешавкин В.К., Соколов О.Ю., Кост Н.В., Зозуля А.А., Самонина Г.Е., Мясоедов Н.Ф.* // *Биоорг. химия.* 2008. Т. 34. № 4. С. 464–470.
30. *Ашмарин И.П., Карзеева Е.П.* // *Успехи физиол. наук.* 2003. Т. 34. № 1. С. 14–19.
31. *Ашмарин И.П.* // *Успехи биол. химии.* 2003. Т. 43. С. 3–18.
32. *Ашмарин И.П., Ещенко Н.Д., Карзеева Е.П.* *Нейрохимия в таблицах и схемах.* М.: Экзамен, 2007. 144 с.
33. *Ашмарин И.П.* // *Российский психиатрич. журнал.* 2007. № 1. С. 61–63.
34. *Ашмарин И.П.* // *Нейрохимия.* 2007. Т. 24. № 1. С. 5–7.
35. *Ашмарин И.П.* // *Нейрохимия.* 2007. Т. 24. № 2. С. 180–185.

Igor Petrovich Ashmarin and Department of Human and Animals Physiology, MSU**A. A. Kamensky^a and V. A. Dubynin^a**^a *Department of Human and Animal Physiology, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia*

For 20 years (1986–2006) the Department of Human and Animal Physiology of the Faculty of Biology of Moscow State University was headed by Academician of the Russian Academy of Medical Sciences Igor Petrovich Ashmarin. The publication examines his outstanding role as a scientist, organizer, teacher, who created a school of deep and methodical study of regulatory peptides at Moscow State University. The objects of study were many natural and artificially modified peptide molecules, their effect on the cardiovascular system, digestion and metabolism, hormonal sphere, brain activity, etc. The main attention was paid and continues to be paid to a systematic consideration of the revealed physiological, pathophysiological and potentially therapeutic (corrective and protective) effects, as well as the mechanisms of neuroimmunoendocrine interaction at various levels – from molecular and genetic to behavioral.

Keywords: regulatory peptides, neuroimmunoendocrine interaction, homeostasis, pathogenesis

УДК 577

ПРОБЛЕМНАЯ ЛАБОРАТОРИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НЕЙРОХИМИИ В НАУЧНОЙ ШКОЛЕ АКАДЕМИКА П.К. АНОХИНА

© 2022 г. В. В. Шерстнев*

Федеральное государственное бюджетное учреждение “Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина”, Москва, Россия

Поступила в редакцию 05.07.2022 г.

После доработки 12.07.2022 г.

Принята к публикации 21.07.2022 г.

В статье представлены сведения о коллективе сотрудников, основных научных направлениях, методах и результатах исследований проблемной лаборатории функциональной нейрохимии созданной в 1987 г. при кафедре нормальной физиологии 1-го Московского медицинского института им. И.М. Сеченова по инициативе ее заведующего академика П.К. Анохина. В 1974 г. проблемная лаборатория функциональной нейрохимии вошла в состав организованного по решению Совета Министров СССР научно-исследовательского института нормальной физиологии АМН СССР, которому было присвоено имя П.К. Анохина. Исследования, проводимые в лаборатории, получили дальнейшее развитие в научной деятельности НИИ НФ им. П.К. Анохина.

Ключевые слова: функциональная нейрохимия, общая теория функциональных систем, интегративная деятельность нейрона

DOI: 10.31857/S1027813322040197

Проблемная лаборатория функциональной нейрохимии была создана в 1967 г. при кафедре нормальной физиологии 1-ого Московского медицинского института им. И.М. Сеченова по инициативе академика АН СССР и АМН СССР Петра Кузьмича Анохина, который являлся заведующим кафедрой с 1955–1974 гг. (рис. 1). Лаборатория располагалась в подвальном этаже физиологического корпуса 1-ого ММИ им. И.М. Сеченова на Моховой ул., бывшем здании физиологического института Императорского Московского университета, построенном в 1893 г.

Руководителем лаборатории был назначен ученик П.К. Анохина доцент кафедры нормальной физиологии Игорь Владимирович Орлов. Первоначальный состав коллектива лаборатории был небольшой: И.В. Орлов, Г.Н. Олейник, В.А. Макаров, Л.М. Чуппина, В.Ф. Майорова, Е.К. Узорин, В.В. Шерстнев. Затем, с годами приходили новые сотрудники: Ю.С. Медникова, И.В. Притулова, Б.С. Безденежных, В.В. Раевский, С.А. Осиповский. Лаборантами и препараторами в лаборатории работали студенты старших курсов А.Н. Кравцов, В.П. Никитин и Н.Д. Захаров. После окончания института и учебы в аспирантуре они работали в лаборатории в качестве научных сотрудников. На

базе лаборатории выполняли диссертационные исследования аспиранты кафедры нормальной физиологии 1-ого ММИ им. И.М. Сеченова, а также иностранные коллеги М. Линдеман (Магдебургский университет, Германия) и Ж. Делева (Медицинская академия, София, Болгария).

Ряд сотрудников проблемной лаборатории функциональной нейрохимии в последующем стали известными учеными и педагогами; продолжая и развивая исследования проводимые в лаборатории: Б.Н. Безденежных, доктор психологических наук, профессор; главный научный сотрудник лаборатории психофизиологии им. В.Б. Швыркова института психологии РАН; В.А. Макаров, доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, В.П. Никитин, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории функциональной нейрохимии НИИ НФ им. П.К. Анохина, В.В. Раевский, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией нейроонтогенеза института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, В.В. Шерстнев, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории функциональной нейрохимии НИИ НФ им. П.К. Анохина.

В исследованиях, проводимых в лаборатории, были использованы самые современные методы. Широкое применение получила методика мик-

* Адресат для корреспонденции: 125315 Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8.; тел.: 8(495)6012245; e-mail: sherstnev@inbox.ru.

роинофореза, впервые освоена в стране Г.Н. Олейником. Метод микроинофореза позволяет дозированно подводить различные вещества к отдельной нервной клетке (либо внутрь нейрона) и регистрировать ее биоэлектрическую активность [1]. С помощью метода микроинофореза в лаборатории были исследованы нейроны различных структур головного мозга кошек и кроликов, а также нейроны ЦНС моллюсков. Е.К. Узорин использовал методы выделения изолированных клеточных единиц и методику микроэлектрофоретического разделения компонентов РНК по Хидену—Эдстрему для изучения молекулярных механизмов формирования акцептора результатов действия — одного из узловых механизмов, лежащих в основе системной архитектуры поведенческого приспособительного акта [2]. Методы автордиографии и электронной микроскопии применялись В.Ф. Майоровой для исследования особенностей распределения меченых нейромедиаторов в различных структурах головного мозга кроликов и ганглиях моллюсков, а также изучения ультраструктуры синапсов [3, 4].

С.А. Осиповский освоил и ввел в практическую работу лаборатории экспериментальную модель исследования нейронов ганглиев моллюсков — прудовика и виноградной улитки, что позволило осуществить нейрофизиологические и нейрохимические исследования идентифицированных нервных клеток ЦНС моллюсков [5]. В лаборатории также проводились исследования онтогенетических аспектов нейрохимической организации мозга. Так, В.В. Раевский в опытах на котях убедительно показал, что чувствительность нейронов таламуса к нейромедиаторам ацетилхолина и норадреналину в различные периоды постнатального развития претерпевает существенные изменения [6].

Теоретической основой научно-исследовательской деятельности проблемной лаборатории функциональной нейрохимии являлась теория функциональной системы П.К. Анохина и концептуальные представления, являющиеся следствием ее развития: о конвергенции разномодальных возбуждений на отдельном нейроне; разнообразия нейрохимических процессов на субсинаптических мембранах нервной клетки; специфичность нейрохимических механизмов опосредования и внутриклеточной обработки механизмов опосредования и внутриклеточной обработки поступающих к нейрону возбуждений. Указанные представления определяли направления исследований, проводимых в проблемной лаборатории [2, 7, 8].

В многочисленных исследованиях, выполненных сотрудниками лаборатории: И.В. Орловым, Г.Н. Олейником, В.В. Шерстневым, А.Н. Кравцовым и С.А. Осиповским — было доказано свойство гетерохимичности субсинаптических мембран

нервной клетки. Опыты, проведенные с помощью метода микроинофореза на нейронах коры и различных подкорковых образований головного мозга кошек и кроликов, а также нейронах ганглиев моллюсков, прудовика и виноградной улитки, показали, что нервные клетки обладают выраженной гетерохимической чувствительностью к различным биологически активным веществам, рассматриваемым в качестве нейромедиаторов — ацетилхолина, норадреналину, серотонину, дофамину, глутамату и ГАМК. Специфические блокаторы рецепторов медиаторов, вводимые микроинофоретически, могли избирательно блокировать реакции нейронов, вызываемые определенными медиаторными веществами [9–12]. Полученные экспериментальные данные позволили сделать заключение о том, что выраженная химическая гетерогенность субсинаптических мембран нервных клеток обеспечивает возможность включения и участия одного и того же нейрона в деятельности функциональных систем с различными приспособительными результатами.

Одним из важных аспектов работы лаборатории явилось изучение нейрохимических особенностей центральных нейронов, обладающих различными конвергентными свойствами. Исходной предпосылкой этих исследований послужили положения о конвергенции разномодальных возбуждений на нейроне и гетерохимизме постсинаптических мембран [2, 7]. Эксперименты, проведенные А.Н. Кравцовым, С.А. Осиповским и В.В. Шерстневым, показали, что нейроны головного мозга кроликов и нервных ганглиев моллюсков, характеризующиеся различными конвергентными свойствами существенно различаются и по критерию их химической чувствительности. Полимодальные нервной клетки, отвечающие на стимулы различной сенсорной и биологической модальности, обладают наиболее выраженным свойством полихимичности, подавляющее большинство таких нейронов чувствительны к нескольким биологически активным веществам. Ареактивные нейроны, как правило, не обладали свойством полихимичности, либо были химически нечувствительными [13, 14]. В связи с этим, особый интерес вызывают факты полученные В.В. Шерстневым, который впервые обнаружил “молчащие” нейроны — нервные клетки коры мозга, не имевшие спонтанной спайковой активности, не отвечавшие на предъявление сенсорных раздражителей и на электрическую поляризацию. Эти клетки могли быть обнаружены только по их реакциям на микроинофоретическое введение медиаторных веществ. Некоторые из “молчащих” нейронов после повторных введений биологически активных веществ приобретали постоянную фоновую спайковую активность и способность отвечать на сенсорные раздражители [15].



Рис. 1. Сотрудники проблемной лаборатории функциональной нейрохимии. 1972 г.

Приоритетным направлением исследований проводимых в лаборатории являлось экспериментальное изучение представления о специфичности нейрохимических механизмов обработки возбуждений на уровне центральных нейронов. Первоначальные данные, подтверждающие указанное представление, были получены И.В. Орловым, Л.М. Чуппиной, В.А. Макаровым и И.В. Притуловой, которые выявили, что различные восходящие возбуждения мобилизуют в коре мозга синапсы, различные по своему химизму. Так, ГАМК подавляет негативный компонент, вызванного потенциала коры, появившийся в ответ на раздражение седалищного нерва и, в то же время, не подавляет такой же компонент в том же пункте коры, возникший в ответ на транскортикальное раздражение. Обратное соотношение наблюдается при наложении на этот пункт коры новокоина [16, 17].

Дальнейшие исследования были выполнены В.В. Шерстневым, А.Н. Кравцовым и С.А. Осиповским с использованием микроионофоретического и системного введения фармакологических веществ, которые обладают способностью избирательно блокировать возбуждения определенной модальности, либо оказывать влияние на определенный нейрохимический механизм передачи возбуждения. В частности, интересные данные были документированы в опытах с анальгетиком фентанилом, который, по клиническим данным, избирательно блокирует ощущение боли, сохраняя сознание. Обнаружено, что фентанил при микроионофоретическом введении избирательно и обратимо блокирует поздние активационные компоненты реакций нейронов коры мозга таламуса и ретикулярной фермации ствола, вызванные электрокож-

ным нонцептивным раздражением, не затрагивая ответы нервных клеток на другие сенсорные посылки. При этом анальгетик блокирует реакции этих нейронов на ацетилхолин, норадреналин и глутамат [11, 12, 18].

В лаборатории были получены электронно-микроскопические доказательства факта распространения субсинаптических процессов в глубь цитоплазмы дендритов нервной клетки. Выполненные В.Ф. Майоровой исследования нейронов моллюсков показали, что субсинаптические образования непосредственно контактируют с микротрубочками и/или цистернами эндоцитоплазматического ретикулаума [3, 19].

Результаты исследований коллектива лаборатории послужили предпосылками и экспериментальными доказательствами ряда положений сформулированной П.К. Анохиным теории интегративной деятельности нейрона. В статье "Системный анализ интегративной деятельности нейрона", опубликованной в 1974 г., П.К. Анохин отметил и высоко оценил данные, полученные сотрудниками проблемной лаборатории функциональной нейрохимии [8].

В 1974 г. проблемная лаборатория функциональной нейрохимии вошла в состав организованного по решению Совета Министров СССР научно-исследовательского института нормальной физиологии АМН СССР, которому было присвоено имя П.К. Анохина. Исследования, проводимые в лаборатории, получили дальнейшее развитие в научной деятельности НИИНФ им. П.К. Анохина.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает благодарность А.А. Шерстневу за помощь в подготовке и оформлении статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Внешнее финансирование отсутствует.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Автор заявляет, что у него нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Олейник Г.Н. Современные методы морфологических исследований мозга. М., 1969. С. 72–75.
2. Анохин П.К. // Успехи физиол. наук. 1970. V. 1. № 1. С. 19–54.
3. Майорова В.Ф. // Тез. докл. 5-й Всесоюзн. конф. по нейрокибернетике. Ростов-на-Дону, 1973. С. 68–69.
4. Майорова В.Ф., Чернова Н.В., Осиповский С.А., Орлов И.В. // Сборник трудов, посвященных памяти академика С.А. Саркисова. М., 1975. С. 182.
5. Осиповский С.А., Орлов И.В. // Успехи физиологических наук. 1974. V. 15. № 4. С. 510–518.
6. Раевский В.В., Орлов И.В. // Эмоции и висцеральные функции. Баку, 1974. С. 96–97.
7. Анохин П.К. // Биология и нейрофизиология условного рефлекса. М.: Медицина, 1968.
8. Анохин П.К. // Успехи физиол. наук. 1974. V. 5. № 2. С. 5–92.
9. Олейник Г.Н., Орлов И.В. // Материалы XXII совещания по проблемам высшей нервной деятельности. Рязань, 1969. С. 17.
10. Анохин П.К., Орлов И.В., Осиповский С.А. // Нейрофизиология. 1973. V. 5. № 5. С. 23–28.
11. Орлов И.В., Шерстнев В.В., Кравцов А.Н. // Вестник АМН СССР. 1974. № 7. С. 27–31.
12. Шерстнев В.В. // Доклады АН СССР. 1971. V. 199. № 6. С. 1456–1459.
13. Орлов И.В. // Системный анализ интегративной деятельности нейрона. М.: Наука, 1974. С. 20–31.
14. Шерстнев В.В. // Доклады АН СССР. 1972. V. 205. № 3. С. 749–752.
15. Шерстнев В.В. // Доклады АН СССР. 1972. V. 202. № 6. С. 1473–1476.
16. Чуппина Л.М. // Нейрофизиология. 1970. V. 2. № 4. С. 412–417.
17. Макаров В.А. // Доклады АН СССР. 1970. V. 194. № 6. С. 1454–1457.
18. Орлов И.В., Шерстнев В.В., Осиповский С.А. // Ж. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 1976. V. 24. С. 778–784.
19. Майорова В.Ф., Троицкая Л.Д. // Доклады АН СССР. 1972. V. 206. № 5. С. 1264–1267.

The Problem Laboratory of Functional Neurochemistry in P.K. Anokhin Scientific School

V. V. Sherstnev

Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia

The article presents information about the team of employees, main scientific directions and research results of the problem laboratory of functional neurochemistry. The laboratory was created in 1987 at the Department of Normal Physiology of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University by academician P.K. Anokhin. The problematic laboratory of functional neurochemistry became a part of the P.K. Anokhin Institute of Normal Physiology of the USSR Academy of Medical Sciences in 1974. Investigations carried out in the laboratory was further developed in the scientific activities of the P.K. Anokhin National Research Institute of Normal Physiology.

Keywords: functional neurochemistry, general theory of functional systems, integrative activity of a neuron

УДК 577.352

БОРИС ИЗРАИЛЕВИЧ ХОДОРОВ: УЧЕНЫЙ И УЧИТЕЛЬ

© 2022 г. М. М. Михайлова¹, А. М. Сурин^{2, 3}, А. Соболевский⁴,
М. Елшанская⁴, А. П. Большаков⁵, *

¹Лаборатория биосовместимых матриц и тканевой инженерии, Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”, Курчатовский Комплекс НБИКС-природоподобных технологий, Москва, Россия

²Лаборатория нейробиологии и основ развития мозга, Национальный медицинский исследовательский Центр здоровья детей, Министерство здравоохранения России, Москва, Россия

³Лаборатория фундаментальных и прикладных проблем боли, Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва, Россия

⁴Department of Biochemistry and Molecular Biophysics, Columbia University, New York, United States

⁵Лаборатория молекулярной нейробиологии, Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии, Российская академия наук, Москва, Россия

Поступила в редакцию 01.07.2022 г.

После доработки 02.07.2022 г.

Принята к публикации 03.07.2022 г.

Борис Израилевич Худый-Ходоров – биофизик–электрофизиолог и нейрофизиолог, профессор, автор ряда монографий и десятков статей в ведущих научных журналах. Основатель научной школы, воспитавший целую плеяду нейрофизиологов и нейробиологов, возглавляющих лаборатории или являющихся научными сотрудниками, как в отечественных, так и в зарубежных научных институтах и университетах. Борис Израилевич ушел из жизни в 2014 году. В этом году ученики и бывшие коллеги Бориса Израилевича отмечали его 100-летний юбилей, и в честь этого события была организована конференция в НИИ общей патологии и патофизиологии, где он работал до последнего дня. Настоящая работа написана учениками Бориса Израилевича. В ней кратко изложена его биография, а также дан обзор научных направлений, которыми занимался Борис Израилевич на протяжении своей продуктивной научной деятельности: от изучения рефлексов, к анализу механизмов действия анестетиков и работы каналов, и заканчивая исследованиями механизмов регуляции внутриклеточного уровня кальция при токсическом глутаматном воздействии.

Ключевые слова: биография, Б.И. Ходоров, патч-кламп, нейроны, отсроченная кальциевая дерегуляция, научная школа

DOI: 10.31857/S1027813322040173

Борис Израилевич Худый-Ходоров (17 января 1922–5 июля 2014 гг.) – известный советский и российский биофизик–электрофизиолог и нейрофизиолог. Борис Израилевич (в кругу друзей и учеников просто БИ) являлся создателем научной школы, десятки учеников которой работали и продолжают трудиться в научных институтах России и Университетах различных стран мира ведущими сотрудниками и лидерами научных коллективов.

Огромный вклад Бориса Израилевича в создание и развитие отечественной школы биофизики мембран и нейрофизиологии отмечен Государственной премией СССР (1985 г.) и званием “Заслуженный деятель науки РФ” (1994 г.).

* Адресат для корреспонденции: 117485 Россия, Москва, ул. Бутлерова 5а, e-mail: ocrachek@yahoo.com.

В год столетия со дня рождения Бориса Израилевича Ходорова, 17 января 2022 г., в НИИ общей патологии и патофизиологии, где он до последнего дня возглавлял созданную им Лабораторию патофизиологии ионного транспорта и внутриклеточной сигнализации, прошла конференция, на которой выступили его ученики и плодотворно работавшие с ним сотрудники других учреждений науки России. Научная часть конференции представлена в тематическом выпуске журнала “Биологические мембраны” (2022) № 4.

Борис Израилевич родился 17 января 1922 года в городе Керчь, а в 1934 году его семья переехала в Севастополь. Одним из ключевых событий школьной жизни, определивших его будущие интересы на всю жизнь, было знакомство с работами Гальвани и Вольта об электричестве у животных. С этими работами будущего ученого познакомил его учитель физики. В 1939 году Борис Ходоров с отлични-

ем окончил школу и поступил в Харьковский Медицинский Институт, который с отличием окончил в 1944 году, будучи уже в Ташкенте. Далее Борис Израилевич был направлен под Минск на должность старшего врача в гаубичный артиллерийский полк 1-го Белорусского фронта. Боевой путь лейтенанта Б.И. Ходорова отмечен орденами Красной звезды и Отечественной войны, а также медалями “За освобождение Варшавы”, “За взятие Берлина” и “За победу над Германией”. Борис Израилевич был дважды контужен. Вторая контузия произошла при бомбардировке вокзала, и взрывной волной его перебросило через вагон их эшелона. Впоследствии он регулярно мучился сильными головными болями и, несмотря на это, его работоспособность всегда поражала его коллег, аспирантов и студентов.

День Победы Ходоров встретил на реке Эльбе и в 1946 г. приехал в Москву. Борис Израилевич часто посещал медицинскую библиотеку, где однажды случайно наткнулся на статью профессора Е.Б. Бабского, впоследствии автора одного из основных учебников по физиологии для медицинских ВУЗов в СССР. Главный вывод статьи показался Борису Израилевичу спорным. Молодой военный врач, Ходоров сумел увидеться с Бабским и объяснить, что именно не устраивало его в статье профессора. В ответ Бабский добился демобилизации Ходорова, и последний начал работать в лаборатории физиологии под руководством Бабского. Однако оказалось, что данные, полученные Ходоровым, противоречат данным его руководителя. В результате Бабский предложил Б.И. Ходорову работать без руководства, поэтому первые работы Ходорова по изучению условного рефлекса были опубликованы без соавторов [1–4], а в 1949 году БИ защитил кандидатскую диссертацию. “Дело врачей” в 1953 году лишило Ходорова работы, и он долго не мог устроиться работать по специальности. Вынужденный перерыв Борис Израилевич использовал для углубления теоретической подготовки, посещая Ленинскую библиотеку. Там он познакомился с другим фронтовиком — академиком Александром Александровичем Вишневским, который в 1957 году принял Ходорова на должность старшего научного сотрудника в НИИ хирургии им. А.В. Вишневского. Здесь Борис Израилевич создал лабораторию биологических исследований, где на клеточном уровне активно исследовались механизмы действия новокаина. В этой лаборатории Ходоров проявил себя как талантливый научный руководитель и вдохновитель. Друг Бориса Израилевича, Петр Брежневский, в своей статье “Долгожитель и рыцарь науки. К 100-летию юбилею Б.И. Ходорова” пишет: “Вместе с учениками и коллегами

он создал высококачественные электрофизиологические установки для регистрации электрических сигналов в перехватах Ранвье изолированных нервных волокон. На этом объекте изучали влияние различных анестетиков и других веществ на генерацию потенциалов действия. Параллельно использовались математические модели, прежде всего, модель Ходжкина–Хаксли для выяснения того, путем какой вариации параметров активации и инактивации можно симулировать наблюдаемые в экспериментах изменения локальных токов и мембранных потенциалов действия” [5]. По результатам работы Ходоровым были опубликованы монографии “Проблема возбудимости” и “Общая физиология возбудимых мембран”. Ходоров и соавторы предложили молекулярный механизм действия местных анестетиков на натриевые каналы, правильность которого была напрямую подтверждена американскими учеными только через 50 лет, после получения в 2011 г. кристаллической структуры натриевого канала [5].

За годы работы в НИИ хирургии им. А.В. Вишневского под руководством Б.И. Ходорова было защищено не менее 12 диссертаций кандидатов физико-математических и биологических наук. Некоторые его ученики сами впоследствии возглавили научные коллективы, в том числе, лаборатории за рубежом (Н.А. Бурнашев в Голландии, Ю.И. Зильбертер во Франции, В.М. Болотина в США).

В 1988 году лабораторию Б.И. Ходорова в НИИ хирургии им. А.В. Вишневского закрыли, и он с учениками перешел в НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН (НИИОПП). Здесь Борис Израилевич практически с нуля организовал группу электрофизиологии и нейробиологии, на основе которой в 2001 г. была создана “Лаборатория патофизиологии ионного транспорта и внутриклеточной сигнализации”. В этом подразделении БИ начал заниматься совершенно новым направлением — молекулярно-клеточными основами нейротоксичности. Его внимание привлекли NMDA рецепторы, поскольку еще в начале 80-х было обнаружено, что ингибиторы NMDA рецепторов обладают нейрозащитными и антиэпилептическими свойствами, а сами рецепторы участвуют в синаптической передаче и вовлечены в процессы обучения и формирования памяти. Борис Израилевич собрал группу исследователей для изучения функционирования NMDA рецепторов. Первым в этой группе оказался Сергей Кошелев. Сергей собрал установку для регистрации ионных токов методом пэтч-клампа. Этот метод уже совершил переворот в области электрофизиологии ионных каналов, и за его создание Нэйер (Neher) и Сак-

манн (Sakmann) в 1991 году получили Нобелевскую премию [6]. Чтобы изучать NMDA рецепторы в отдельно взятой нервной клетке, Сергей освоил метод выделения нейронов из мозга крыс с помощью вибродиссоциации, разработанный Владимиром Воробьевым в Институте мозга [7]. Для того чтобы успевать записывать токи через NMDA каналы, которые быстро активируются и потом быстро десенситизируются, Сергей изобрел быструю систему аппликации растворов, приводимую в действие с помощью электромагнита. С использованием собранной установки Сергей Кошелев под чутким руководством Бориса Израилевича начал регистрировать токи через NMDA каналы, применяя для их активации синтетические агонисты, такие как аспартат, и подавляя эти токи с помощью блокаторов. Уже в первых работах Сергей и Борис Израилевич показали, что в ответ на действие блокаторов возникают специальные компоненты токов, которые свидетельствуют о взаимодействии блокаторов с воротным механизмом каналов [8, 9].

Вскоре к группе присоединился Саша Соболевский, а еще позже Мария Елшанская, оба сначала студенты, а потом и аспиранты Московского физико-технического института, работающие под чутким руководством БИ. Привлечение физтехов позволило уделять больше внимания не только регистрации токов, но и их анализу с помощью кинетического моделирования. Группа разработала ряд кинетических критериев, с помощью которых удалось не только описать действие различных канальных блокаторов, но и охарактеризовать биофизические свойства канальной поры и воротного механизма NMDA рецепторов [10–13]. Так, группа была в числе первых, кто охарактеризовал действие мемантина, тогда еще рядового блокатора, одного из многих адамантанов, которые синтезировала и послала для тестирования в Ходоровскую лабораторию немецкая компания Merz [14–16]. Сегодня мемантин – один из передовых препаратов для лечения деменции и болезни Альцгеймера. Б.И. Ходоров не только смог договориться с Merz о получении блокаторов для экспериментов, но и организовал поездки работников группы с рабочими визитами в Германию. Во время одного из таких визитов, например, Саша наладил в Merz установку для извлечения нейронов из мозга с помощью метода вибродиссоциации. В тяжелые для науки 90-е, когда Ходорову приходилось тайком в багаже провозить из-за рубежа простые химические реагенты, поездки за границу были не только отдушиной, но и редкой возможностью познакомиться и пообщаться с людьми, находящимися на переднем крае науки. За время работы в лаборатории Б.И. Ходорова все

работники успели побывать на зарубежных конференциях и представить работу лаборатории на международном уровне.

Заботился Борис Израилевич и о каждодневной жизни работников лаборатории, выбивая никому неизвестным способом средства к существованию. Так, например, и Саша, и Мария, будучи аспирантами, получали Соросовскую стипендию, которую Ходоров выхлопотал в условиях жесткой конкуренции. Именно это умение организовать работу на разных уровнях, начиная с бытового и заканчивая долгими научными спорами и дискуссиями, отличало БИ и позволяло его группе не только держаться наравне с ведущими западными лабораториями, но и зачастую обгонять их, особенно по части новых идей. Соответственно, группа печаталась в передовых зарубежных журналах [11, 13–15, 17–20], что было исключительной редкостью для отечественных научных групп того времени. Так, в статье, напечатанной в *Journal of Neuroscience*, лаборатория предложила новую биофизическую модель поры и воротного механизма NMDA канала [13]. В последствии, этой работе был посвящен целый раздел в так называемой “библии ионных каналов” Бертила Хилле [21].

Борис Израилевич был не только безусловным научным авторитетом в группе, но также воспитателем и наглядным примером для подражания. Заразительная манера Ходорова братья за научную проблему и не сдаваться, пока она не решена, постоянно думать о ней, чем бы ты не занимался, давала силы работать допоздна и по выходным, а постоянные шутки и анекдоты БИ придавали такому образу жизни легкости и азарта. Как воспитатель, Борис Израилевич способствовал развитию научной самостоятельности у участников группы. Именно поэтому многие статьи того времени были напечатаны членами группы без участия БИ [11, 12, 14, 19], хотя понятно, что влияние Б.И. Ходорова распространялось на все работы группы без исключения. Даже когда Ходоров был не согласен с интерпретацией экспериментов, он не препятствовал публикации соответствующих данных. Так, например, группа первой показала, что механизм канального блока NMDA рецепторов магнием – это trapping, т.е. захват [19]. На тот момент, в силу быстроты блока физиологическими концентрациями магния, никто из работающих в области ионных каналов, включая Б.И. Ходорова, не верил, что магний может остаться внутри канала после его закрывания, делая NMDA канал, как любил говорить Ходоров, “беременным магнием”. Тем не менее, вскоре после того, как группа опубликовала открытие trapping блока NMDA рецепторов магнием [19], другие группы подтвердили этот механизм, который оказался ключевым для

понимания физиологической роли NMDA рецепторов в мозге человека [22–26]. Этот и другие биофизические механизмы взаимодействия NMDA каналов с блокаторами, а также представления группы об архитектуре NMDA каналов и других представителей глутаматных рецепторов были блестяще подтверждены получением структур этих рецепторов, многие из которых были получены учениками Ходорова спустя годы после работы в его лаборатории [27–31].

Уже будучи патриархом отечественной электрофизиологии, наравне с академиками П.Г. Костюком, Л.Г. Магазаником, и другим корифеями биофизики Советского Союза, Ходоров не остановился на достигнутом. Борис Израилевич решил развивать новое направление — исследовать физиологические и патофизиологические аспекты внутриклеточного сигналинга в нейронах, которые активируются при стимуляции глутамат-управляемых ионных каналов плазматической мембраны. Со слов Бориса Израилевича, решающим толчком к этому послужили наблюдения, сделанные им в “Институте нейронаук” при Джорджтаунском Университете (Вашингтон, США) в 1989–1990 гг, где он был *visiting professor*. Это было время, когда, благодаря созданию высокочувствительных камер, в самых передовых лабораториях стали появляться “полу-самодельные” установки для флуоресцентной микроскопии, позволяющие регистрировать сигналы сразу многих клеток в секундном временном диапазоне. Ходорова, привыкшего, как электрофизиолога, к секундным и субсекундным интервалам воздействия на нейроны, удивило то, что длительное (десятки минут) воздействие возбуждающего нейромедиатора глутамата на культивируемые нейроны, имитирующее ситуацию при ишемии и инсульте мозга, не стабилизировало концентрации ионов кальция в цито- и нуклеоплазме нейронов ($[Ca^{2+}]_i$), а приводило к двухфазному росту $[Ca^{2+}]_i$ [32]. Более того, оказалось, что доля нейронов, погибающих после такого воздействия глутамата, практически совпадает с долей нейронов, не сумевших восстановить низкий $[Ca^{2+}]_i$ после отмывания глутамата [33].

Кругозор врача, опыт исследований в электрофизиологии, общение с самыми известными отечественными учеными и западными исследователями и интуиция привели Бориса Израилевича к убеждению, что за этими двумя, внешне простыми, наблюдениями, кроется большая научная проблема нейрофизиологии. Поэтому Ходоров предложил профессору Всеволоду Григорьевичу Пинелису, заведующему лабораторией мембранологии в “Научном центре здоровья детей” РАМН (ныне лаборатория нейробиологии в “НМИЦ здоровья детей”

Минздрава РФ), совместную работу по изучению причин гибели нейронов при гиперстимуляции глутаматных рецепторов. Так, в начале девяностых, несмотря на тяжелейшее положение с финансированием науки в России, произошло объединение усилий коллективов, в которых использовали, как традиционные методы биохимического анализа, так и новейшие по тем временам техники флуоресцентной микроскопии и флуоресцентных зондов. Активно включившись в работу, Ходоров в соавторстве с лабораториями профессоров Всеволода Григорьевича Пинелиса и Ильи Васильевича Викторова продемонстрировали, что воздействие глутамата на культивируемые гранулярные клетки мозжечка вызывает подъем не только внутриклеточной концентрации кальция ($[Ca^{2+}]_i$), но и натрия, а также закисление внутриклеточной среды [34, 35]. Дальнейшие исследования в рамках этой тематики, возглавляемые Ходоровым, находились на переднем крае исследований того времени. Так, было показано, что длительное глутаматное воздействие приводит к инактивации Na^+/Ca^{2+} -обменника плазматической мембраны [36]. Через 12 лет эта находка была подтверждена в работе Вапо с соавторами [37], и, хотя авторы заявили, что они первые, кто показал инактивацию Na^+/Ca^{2+} -обменника при токсическом действии глутамата, зарубежные коллеги им вежливо напомнили, что они всего лишь подтверждают и расширяют данные, полученные ранее Борисом Израилевичем и другими коллективами [38]. Более того, позже было показано, что часть выводов, сделанных в статье Вапо являются ошибочными, поскольку ингибирование кальпаинов, которые по предположению Вапо с соавторами инактивируют Na^+/Ca^{2+} -обменник при токсическом действии глутамата, не предотвращает нарушения способности нейронов поддерживать низкий уровень $[Ca^{2+}]_i$ [39].

В 1993 году, чуть раньше упомянутой выше публикации Ходорова [36], вышла работа коллектива Tumiński с соавторами, в которой было показано, что длительное глутаматное воздействие приводит к сильному повышению внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} , которое оказывается устойчивым к блокаде NMDA каналов и удалению Ca^{2+} из наружной среды [40]. Это необратимое повышение $[Ca^{2+}]_i$, или кальциевое плато, получило название отсроченной кальциевой дерегуляции. В 1996 году вышло сразу несколько работ, в которых показывалось, что воздействие глутамата помимо накопления Ca^{2+} в нейронах, приводит также к деполяризации митохондрий [41, 42]. Однако именно коллектив под руководством Бориса Израилевича первым поставил эксперименты, в

которых с помощью флуоресцентных красителей Fura-2 и Rh123 проводилось одновременное измерение $[Ca^{2+}]_i$ и митохондриального потенциала при глутаматном воздействии [43]. Одновременное измерение $[Ca^{2+}]_i$ и потенциала митохондрий дало возможность посчитать корреляцию между установлением кальциевого плато и деполяризацией митохондрий, а также сделать заключение, что кальциевая перегрузка клеток вызвана потерей митохондриального потенциала и последующим истощением запасов внутриклеточного АТФ [43]. Результаты своих исследований и исследований коллег, посвященные отсроченной кальциевой дерегуляции, Борис Израилевич суммировал в обширном обзоре, вышедшем в 2004 году [32].

В 2003 году Борис Ходоров в возрасте 81 года совершил поездку в Италию в университет города Феррары в лабораторию известного ученого профессора Розарио Риццутто (Rosario Rizzuto). Коллектив Риццутто занимался трансфекцией клеток генетическими конструкциями, содержащими зеленый флуоресцентный белок, что давало возможность измерять концентрации ионов и АТФ в отдельных компартментах клетки: цитозоле и митохондриях [44, 45]. Эта поездка дала возможность двум аспирантам Бориса Израилевича, А. Большакову и М. Михайловой поработать в одной из ведущих лабораторий мира и освоить новые методы. Такая забота об учениках была характерной особенностью БИ. Результатом поездки стала работа, в которой, исследовалась роль митохондриальной поры в нарушении кальциевого гомеостаза. Дело в том, что одним из способов клетки утилизировать избыток $[Ca^{2+}]_i$ является накопление кальция в матриксе митохондрий, однако чрезмерное накопление кальция в самих митохондриях приводит к открыванию митохондриальной поры [46]. Большаков с соавторами измеряли митохондриальный и цитозольный рН в культивируемых нейронах с помощью рН-чувствительных белков. Авторы показали, что вызванная глутаматом отсроченная кальциевая дерегуляция в кортикальных нейронах индуцируется без участия митохондриальной поры, однако митохондриальная пора играет важную роль в дальнейшем поддержании митохондриальной деполяризации и кальциевого плато [47].

Работы с использованием флуоресцентных белков, начатые под руководством Бориса Израилевича, получили активное продолжение, как с его участием [48, 49] так и без него [50]. Все эти исследования были в той или иной степени посвящены исследованию механизмов регуляции внутриклеточного уровня Ca^{2+} при токсическом действии глутамата и внутриклеточным событиям, наблюдающимся при развитии отсроченной

кальциевой дерегуляции. Так, были проведены измерения внутриклеточной концентрации АТФ в культивируемых нейронах и глиальных клетках [48, 49]. Борис Израилевич воспринимал ОКД, как индикатор того, что клетки, в которых происходит развитие этого процесса, обречены на гибель, и поэтому всегда рассматривал ОКД как сугубо патологический процесс. Однако в дальнейшем оказалось, что ОКД, возможно, играет и физиологическую роль, а также может развиваться в нормальных условиях в отсутствие патологии. Так, коллективом В.Г. Пинелиса в 2008 году было показано, что развитие ОКД является событием, способным изменять внутриклеточный сигналинг, опосредованный протеин киназой С-бета2 [50]. Также в 2008 году вышла работа von der Jagt с соавторами, в которой было показано, что в переживающих срезам гиппокампа длительная активация глутаматных рецепторов с помощью NMDA приводит к локальному нарушению регуляции уровня Ca^{2+} в дендритах, причем область, в которой произошло сильное повышение Ca^{2+} расширяется в сторону от дистальных к проксимальным дендритам. Это явление дендритной кальциевой волны прошло незамеченным, хотя с точки зрения исследований механизмов и роли ОКД в мозге (а не в культурах нейронов) эта работа безусловно заслуживает внимания. В дальнейшем было показано, что накопление глутамата во внеклеточном пространстве наблюдается не только во время инсульта, но и при распространяющейся депрессии (РД), не являющейся патологическим процессом [51]. При распространяющейся депрессии в области ткани, которая захвачена этим процессом, происходит локальное повышение внеклеточного уровня большинства медиаторов, а также повышение $[Ca^{2+}]_i$ и набухание нейронов этой области. С учетом того, что распространяющаяся депрессия приводит к локальной аноксии [52], ситуация, возникающая при РД, оказывается сильно напоминающей ситуацию при инсульте за исключением того, что изменения, возникающие при РД, обратимы и не имеют катастрофических последствий, а инсульт сопровождается гибелью нейронов. Безусловно интереснейшей задачей был бы анализ участия митохондрий нейронов в процессах, обеспечивающих устойчивость нейронов к нарушению ионного гомеостаза после волны РД. Возможно решение этой задачи позволило бы по-другому взглянуть на процессы, протекающие в нейронах при РД и инсульте, и разработать подходы, позволяющие предотвращать гибель нейронов от кальциевой перегрузки при инсульте.

Дальнейшее развитие тематики, связанной с ОКД, ее патофизиологической и физиологической функциями, требовало новых идей и подходов и, конечно, уход Бориса Израилевича из жизни в 2014 году был большой утратой для научного коллектива. Его остроумие и страсть к познанию заражали многих членов коллектива и подвигали к тому, чтобы помногу раз обсуждать полученные результаты и осмысливать их заново, что безусловно способствовало развитию научного познания.

За время плодотворного периода работы Бориса Израилевича Ходорова в НИИОПП в сотрудничестве с коллективами других научных учреждений России (прежде всего НЦЗД РАМН; теперь НМИЦ ЗД Минздрава РФ), и зарубежья (University College London; University of Helsinki) школа Б.И. Ходорова получила официальное признание, получив Грант 96-15-97866, который продлевался в течение 6 лет. Коллективы, возглавляемые Б.И. Ходоровым неизменно получали Гранты РФФИ и РНФ, а также международные Европейские гранты, начиная с 1992 г. За это время под руководством Бориса Израилевича было защищено 2 докторских и 11 кандидатских диссертаций; опубликовано несколько десятков работ в отечественных и зарубежных научных изданиях.

В число авторов этой статьи входят А. Большаков и М. Михайлова – последние аспиранты Бориса Израилевича, которые защитили кандидатские работы под его руководством. В заключение, нам хочется сказать несколько слов о нашем опыте общения с Б.И. Впервые мы пришли в его лабораторию в апреле 2001 года. На тот момент мы делали дипломы бакалавра в разных лабораториях, но оба были недовольны своей работой и тем, как осуществлялось руководство над нами. Борис Израилевич практически с нами не разговаривал, но очень хорошо запомнилось, как он сказал: “Ты знаешь, что во время инсульта кровь перестает поступать в мозг и его клетки гибнут? Ты хочешь знать, почему?”. Всего одна фраза, но столько в ней было заинтересованности и энергии, как будто нас собирались посвятить в святая святых клеточной биологии. И я поняла, что да! Я очень хочу! И даже странно, как это я без этого знания жила до сих пор! Эта энергия, этот интерес к работе, которыми он без труда увлекал учеников, были отличительными чертами Б.И. Ходорова. На алтарь науки он положил всю свою жизнь. Тогда казалось, что работать с ним очень непросто: свое научное любопытство он хотел удовлетворить немедленно. Если ночью ему приснился план нового эксперимента, то утром он хотел получить его результат. Иногда это приводило к работе по выходным, что не всегда удачно сочеталось с личными планами студентов и аспирантов. Но все это

отходило на второй план, когда мы приходили к нему домой, чтобы обсудить полученные данные и наметить дальнейший ход работы. Ходоров всегда тщательно готовился к обсуждению результатов, распечатывал графики экспериментов, и нас, неопытных и не знакомых с его методом подготовки научной дискуссии, поражало, как быстро он ориентировался среди огромного количества материала. Нередко мы, сделавшие эксперимент своими руками, уже успевали забыть детали, а Б.И., в доказательство своих слов, легко находил папку с нужным экспериментом и убедительно обосновывал свою заранее продуманную аргументацию. Этот незаметный нам, но безотказный педагогический прием неизменно вызывал восхищение и глубокое уважение к Учителю и Ученному. Завершались такие обсуждения, нередко довольно эмоциональные, дружеским чаепитием и ... планами следующего визита. Здесь нельзя не отметить, что в последние примерно 10 лет Борис Израилевич уже был не очень здоров и не мог покидать квартиры. Сотрудники НИИОПП, хорошо знавшие его, но не имевшие возможности встречаться с ним регулярно, всегда спрашивали у нас, ходивших к нему домой, по несколько раз в неделю: “Как Борис Израилевич?”. Неизменный ответ был таков: “Мозг Б.И. диктовал остальным органам – мне плевать, что вы устали и хотите передышки; мне интересно жить и поэтому работайте”. Очевидно, поразительная работоспособность Б.И. были следствием его жизнелюбия, выдающейся любознательности и незатухающего чувства юмора.

Мы гордимся, что были учениками Бориса Израилевича и изо всех сил стараемся соответствовать тем требованиям, которые этот человек предъявлял к людям и к научным исследованиям.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Участие М.М. Михайловой поддержано внутренним грантом НИЦ “Курчатовский Институт”.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ходоров Б.И. // Усп. соврем. биол. 1950. Т. 29. № 3. С. 329–359.
2. Ходоров Б.И. // Журн. высш. нерв. деят. 1954. Т. 4. № 6. С. 52–61.
3. Ходоров Б.И. // Журн. высш. нерв. деят. 1954. Т. 4. № 6. С. 61–69.

4. Ходоров Б.И. // Журн. высш. нерв. деят. 1955. Т. 5 № 2. С. 262–270.
5. Брежестовский П.Д. // Биол. мембр. 2022. Т. 39. № 4. С. 243–250.
6. Neher E., Sakmann B. // Nature. 1976. V. 260. P. 799–802.
7. Vorobjev V.S. // J. Neurosci. Meth. 1991. V. 38. P. 145–150.
8. Koshelev S.G., Khodorov B.I. // Biol. Membr. 1992. V. 9. P. 1365–1369.
9. Koshelev S.G., Khodorov B.I. // Membr. Cell Biol. 1995. V. 9. P. 93–109.
10. Sobolevskii A.I., Khodorov B.I. // Neurosci. Behav. Physiol. 2002. V. 32. P. 157–171.
11. Sobolevsky A.I. // Biochim. Biophys. Acta. 1999. V. 1416. P. 69–91.
12. Sobolevsky A.I. // Biophys. J. 2000. V. 79. P. 1324–1335.
13. Sobolevsky A.I., Koshelev S.G., Khodorov B.I. // J. Neurosci. 1999. V. 19. P. 10611–10626.
14. Sobolevsky A., Koshelev S. // Biophys. J. 1998. V. 74. P. 1305–1319.
15. Sobolevsky A.I., Koshelev S.G., Khodorov B.I. // J. Physiol. 1998. V. 512. P. 47–60.
16. Sobolevsky A.I., Koshelev S.G., Khodorov B.I. // Membr. Cell Biol. 1999. V. 13. P. 79–93.
17. Sobolevsky A., Koshelev S., Khodorov B.I. // Neuropharmacology. 1997. V. 36. P. 319–324.
18. Sobolevsky A.I., Khodorov B.I. // Neuropharmacology. 1999. V. 38. P. 1235–1242.
19. Sobolevsky A.I., Yelshansky M.V. // J. Physiol. 2000. V. 526. P. 493–506.
20. Sobolevsky A.I., Yelshansky M.V., Khodorov B.I. // Mol. Pharmacol. 2000. V. 57. P. 334–341.
21. Hille B. // Ion Channels of Excitable Membranes. 3rd ed. Sinauer. Associates. Inc., 2001.
22. Kampa B.M., Clements J., Jonas P., Stuart G.J. // J. of Phys. 2004. V. 556. P. 337–345.
23. Vargas–Caballero M., Robinson H.P. // J. Neurophys. 2003. V. 89, P. 2778–2783.
24. Vargas–Caballero M., Robinson H.P. // J. of Neurosci. 2004. V. 24. P. 6171–6180.
25. Qian A., Antonov S.M., Johnson J.W. // J. Physiol. 2002. V. 538. P. 65–77.
26. Hansen K.B., Wollmuth L.P., Bowie D., Furukawa H., Menniti F.S., Sobolevsky A.I., Swanson G.T., Swanger S.A., Greger I.H., Nakagawa T., McBain C.J., Jayaraman V., Low C.-M., Dell'Acqua M.L., Diamond J.S., Camp C.R., Perszyk R.E., Yuan H., Traynelis S.F. // Pharmacol. Rev. 2021. V. 73. P. 298–487.
27. Sobolevsky A.I., Rosconi M.P., Gouaux E. // Nature. 2009. V. 462. P. 745–756.
28. Twomey E.C., Yelshanskaya M.V., Grassucci R.A., Frank J., Sobolevsky A.I. // Nature. 2017. V. 549. P. 60–65.
29. Twomey E.C., Yelshanskaya M.V., Grassucci R.A., Frank J., Sobolevsky A.I. // Science. 2016. V. 353. P. 83–86.
30. Yelshanskaya M.V., Li M., Sobolevsky A.I. // Science. 2014. V. 345. P. 1070–1074.
31. Yelshanskaya M.V., Patel D.S., Kottke C.M., Kurnikova M.G., Sobolevsky A.I. // Nature. 2022. V. 605. P. 172–178.
32. Khodorov B. // Prog. Biophys. Mol. Biol. 2004. V. 86. № 2. P. 279–351.
33. Choi D.W. // Trends. Neurosci. 1995. V. 18. № 2. P. 58–60.
34. Pinelis V.G., Khodorov B.I., Fajuk D.A., Zagulova D., Andreeva N.A., Uvarova T.M., Khaspekov L.G., Golovina V.A., Viktorov V.I. // Biol. Membr. 1992. V. 9. P. 1049–1051.
35. Pinelis V.G., Segal M., Greenberger V., Khodorov B.I. // Biochem. Mol. Biol. Int. 1994. V. 32. № 3. P. 475–82.
36. Khodorov B., Pinelis V., Golovina V., Fajuk D., Andreeva N., Uvarova T., Khaspekov L., Viktorov I. // FEBS Lett. 1993. V. 324. P. 271–273.
37. Bano D., Young K.W., Guerin C.J., Lefevre R., Rothwell N.J., Naldini L., Rizzuto R., Carafoli E., Nicotera P. // Cell. 2005. V. 120. № 2. P. 275–285.
38. Choi D.W. // Nature. 2005. V. 433. P. 696–698.
39. Brustovetsky T., Bolshakov A., Brustovetsky N. // J. Neurosci. Res. 2010. V. 88. № 6. P. 1317–1328.
40. Tymianski M., Charlton M.P., Carlen P.L., Tator C.H. // J. Neurosci. 1993. V. 13. № 5. P. 2085–2104.
41. Schinder A.F., Olson E.C., Spitzer N.C., Montal M. // J. Neurosci. 1996. V. 16. № 19. P. 6125–6133.
42. White R.J., Reynolds I.J. // J. Neurosci. 1996. V. 16. № 18. P. 5688–5697.
43. Khodorov B., Pinelis V., Vergun O., Storozhevykh T., Vinskaya N. // FEBS Lett. 1996. V. 397. № 2–3. P. 230–234.
44. De Giorgi F., Brini M., Bastianutto C., Marsault R., Montero M., Pizzo P., Rossi R., Rizzuto R. // Gene. 1996. V. 173. P. 113–117.
45. Rizzuto R., Bastianutto C., Brini M., Murgia M., Pozzan T. // J. Cell. Biol. 1994. V. 126. № 5. P. 1183–1194.
46. Nicholls D.G., Budd S.L. // Physiol. Rev. 2000. V. 80. № 1. P. 315–60.
47. Bolshakov A.P., Mikhailova M.M., Szabadkai G., Pinelis V.G., Brustovetsky N., Rizzuto R., Khodorov B.I. // Cell. Calcium. 2008. V. 43. № 6. P. 602–14.
48. Surin A.M., Khiroug S., Gorbacheva L.R., Khodorov B.I., Pinelis V.G., Khiroug L. // Front. Mol. Neurosci. 2013. V. 5. P. 102.
49. Сурин А.М., Горбачева Л.Р., Савинкова И.Г., Шарипов Р.Р., Ходоров Б.И., Пинелис В.Г. // Биохимия. 2014. Т. 79. № 2. С. 196–208.
50. Persiyantseva N.A., Bolshakov A.P., Mikhailova M.M., Birikh K., Pinelis V.G. // Neurochem. J. 2008. V. 2. № 4. P. 252–258.
51. Somjen G.G. // Physiol. Rev. 2001. V. 81. № 3. P. 1065–1096.
52. Takano T., Tian G.F., Peng W., Lou N., Lovatt D., Hansen A.J., Kasischke K.A., Nedergaard M. // Nat. Neurosci. 2007. V. 10. № 6. P. 754–762.

Boris Izrailevich Khodorov: Scientist and Teacher**M. M. Mikhailova^a, A. M. Surin^{b, c}, A. Sobolevsky^d, M. Elshanskaya^d, and A. P. Bolshakov^e**^a *Laboratory of Biocompatible Matrices and Tissue Engineering, National Research Center “Kurchatov Institute”, Kurchatov Complex of NBICS-Nature-Like Technologies, Moscow, Russia*^b *Laboratory of Neurobiology and Bases of Brain Development, National Medical Research Center for Children’s Health, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia*^c *Laboratory of Fundamental and Applied Problems of Pain, Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia*^d *Department of Biochemistry and Molecular Biophysics, Columbia University, New York, United States*^e *Laboratory of Molecular Neurobiology, Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

Boris Izrailevich Khudy-Khodorov is a biophysicist-electrophysiologist and neurophysiologist, professor, author of a number of monographs and dozens of articles in leading scientific journals, founder of a scientific school, who educated a pleiad of neurophysiologists and neurobiologists who head laboratories or work in research, both in domestic and in foreign scientific institutes and universities. Boris Khodorov passed away in 2014. This year, students and former colleagues of Boris Khodorov celebrated his 100th birthday, and in honor of this event, a conference was organized in the Institute of General Pathology and Pathophysiology, where he worked until the last day. This work was written by students of Boris Khodorov. It briefly outlines his biography, and also provides an overview of the scientific areas in which Boris Khodorov was engaged in throughout his productive scientific activity: from the study of reflexes, to the analysis of the mechanisms of action of anesthetics and the work of channels, and ending with studies on the mechanisms of regulation of intracellular calcium levels during toxic glutamate exposure .

Keywords: biography, B.I. Khodorov, patch clamp, neurons, delayed calcium deregulation, scientific school

УДК 577.1

ПРОФЕССОР К.С. РАЕВСКИЙ И ЕГО НАУЧНАЯ ШКОЛА© 2022 г. В. С. Кудрин¹, *, В. Б. Наркевич¹, Г. И. Ковалёв¹¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
“Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова”, Москва, Россия

Поступила в редакцию 30.06.2022 г.

После доработки 03.07.2022 г.

Принята к публикации 22.07.2022 г.

Статья посвящена научной деятельности К.С. Раевского, формированию его как ученого, внесшего выдающийся вклад в становление отечественной нейрохимии. Приведены основные научные достижения К.С. Раевского и его учеников в области изучения роли моноаминергических систем мозга в механизме действия нейропсихотропных препаратов различных фармакологических классов, приведшие к созданию научной школы. Подчеркнуто признание научного вклада К.С. Раевского и созданной им школы как на отечественном, так и на мировом уровне.

Ключевые слова: К.С. Раевский, нейрохимия, моноаминергические системы мозга, дофамин, серотонин, возбуждающие аминокислоты

DOI: 10.31857/S1027813322040136

Кирилл Сергеевич Раевский (02.12.1931–30.5.2020) – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент АМН СССР (1988 г.) (рис. 1).

Интерес к науке возник у К.С. Раевского уже на младших курсах учебы в 1-м Московском медицинском институте им. И.М. Сеченова (в настоящее время Московская медицинская академия). Началом научной работы К.С. Раевского можно считать его участие в научном студенческом кружке при кафедре биохимии под руководством академика Б.И. Збарского. Здесь в 1952 г. К.С. Раевский выступил с докладом “О роли ацетилхолина в нервных процессах”. С этого момента начинается его 60-летний период научных исследований в области нейронаук, в частности, нейрофармакологии и нейрохимии. В последующие 2 года К.С. Раевский занимается изучением нарушений высшей нервной деятельности у животных при гемотрансфузионном шоке.

В 1957 г. окончил с отличием 1-й Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова и аспирантуру по кафедре фармакологии того же института под руководством академика АМН СССР В.В. Закусова.

Еще в 1955 г. К.С. Раевский был приглашен академиком АМН В.В. Закусовым для выполнения дипломной работы в Институт фармакологии АМН СССР, где вплоть до 2008 г. проходила его

научная деятельность. На I-м этапе работы в институте К.С. Раевский совместно с Ю.И. Вихляевым проводил исследования по выявлению физиологической активности новых химических соединений разной структуры — производных элементоорганических соединений, производных пиразола, фенотиазина, бутирофенона и др. В последующие годы основной областью научных интересов



Рис. 1. Основатель лаборатории нейрохимической фармакологии член-корреспондент РАН К.С. Раевский.

* Адресат для корреспонденции: 125315 Россия, Москва, Балтийская ул., д. 8; тел. раб.: +7-499-601-21-53; e-mail: kudrins@mail.ru.



Рис. 2. Слева направо: А.В. Прихожан, А.Н. Харламов, М.Ф. Минеева-Вялых, И.И. Мирошниченко, К.С. Раевский, А.А. Меос, Г.И. Ковалёв, В.С. Кудрин, А.Ю. Шеманов (21 мая 1986 г.).

К.С. Раевского становится изучение фундаментальных основ механизмов действия нейропсихотропных веществ, главным образом взаимодействие последних с нейромедиаторными системами мозга. В этот период закладывается новое оригинальное научное направление — нейрохимическая фармакология, сочетающее в себе принципы, методы и подходы функциональной нейрохимии с одной стороны и основные положения синаптической теории механизма действия нейропсихотроп-

ных веществ — с другой. В 1975 г. по инициативе К.С. Раевского в институте создается лаборатория нейрохимической фармакологии, которая успешно работает до настоящего времени (рис. 2, 3).

В развитие этого направления под руководством К.С. Раевского был выполнен цикл исследований по изучению роли моноаминергических систем мозга в механизме действия нейропсихотропных препаратов — наркотических анальгетиков, антипсихотических средств, психомоторных стимуляторов. Так, было показано, что анальгетический эффект морфиноподобных веществ не развивается в условиях истощения синаптических депо катехоламинов мозга. Открыто специфическое взаимодействие нейролептиков разного строения с тирозингидроксилазой мозга, ключевым ферментом биосинтеза катехоламинов, в частности дофамина, играющего важную роль в патогенезе психических заболеваний — болезни Паркинсона, наркоманий. На основе изучения специфического взаимодействия антипсихотических веществ (нейролептиков) с тирозингидроксилазой мозга, был обнаружен новый механизм регуляции этого фермента — способность экзогенных лигандов (нейролептиков) устранять феномен субстратного торможения. Эти данные позволили предположить существование в молекуле тирозингидроксилазы “нейролептического фармакофора”.

Большой цикл исследований К.С. Раевского посвящен нейрохимии и фармакологической регуляции центральной дофаминергической передачи. Учитывая ключевую роль дофамин-зависимых ме-



Рис. 3. Слева направо: П.М. Клодт, В.С. Кудрин, К.С. Раевский, И.А. Новосёлов, В.Б. Наркевич, Л.А. Маликова (11 сентября 2006 г.).

ханизмов в контроле моторных функций, психической и эмоциональной сферы, эндокринной системы, разработка К.С. Раевским и его сотрудниками новых подходов к коррекции дофаминергической патологии, включая поиск новых мишеней фармакологического воздействия (рецепторов, мембранных транспортеров, ферментов) с помощью селективных лигандов — модуляторов синаптической передачи в ЦНС, убедительно свидетельствует об актуальности и практической значимости указанных исследований. Сформулированная К.С. Раевским гипотеза о неодинаковой функциональной роли D2 и D3 дофаминовых рецепторов в механизмах пресинаптической регуляции процессов синтеза и высвобождения дофамина, а также в механизме действия антипсихотических препаратов получила широкое признание. На ее основе оказалось возможным подойти к новому пониманию различий между классическими и т. н. атипичными нейролептиками, представителями нового поколения антипсихотических средств [3, 4].

Получены приоритетные данные о нейрохимических механизмах, лежащих в основе психостимулирующих и нейротоксических эффектов амфетаминов, в частности, показана роль дофамина, глутамата и других медиаторных аминокислот, вовлечение оксида азота и повышенной генерации гидроксильного радикала в эти процессы. Показано, что психомоторные стимуляторы, амфетамин и сиднокарб наряду с психостимулирующим эффектом вызывают выраженную индукцию Fos-белка в структурах мозга мышей. Изучение роли отдельных подтипов дофаминовых рецепторов мозга в механизмах психостимулирующего эффекта выявило значительную гетерогенность рецепторного профиля амфетамина и сиднокарба.

Большой блок исследований, проведенных под руководством К.С. Раевского, был связан с изучением роли нейромедиаторных аминокислот — глутамата, аспартата, ГАМК в патологии мозга. Получены доказательства участия тормозного нейромедиатора ГАМК в механизмах регуляции тревоги; показано, что антиконвульсант вальпроат, вызывающий накопление ГАМК в пресинаптических терминалях, проявляет свойства транквилизатора.

Основные результаты исследований лаборатории были обобщены в ряде проблемных статей и 2-х монографиях — “Фармакология нейролептиков” (1976) [1] и “Медиаторные аминокислоты: нейрофармакологические и нейрохимические аспекты” (1986) [2]. Последняя монография, написанная в соавторстве с В.П. Георгиевым, издана одновременно на русском и болгарском языках. В этих книгах впервые сформулированы основы нейрохимической фармакологии.

В исследованиях научного коллектива были получены приоритетные данные о регуляторной роли новой сигнальной молекулы — оксида азота (NO) при судорожных состояниях разного генеза, ишемии мозга, глутаматной нейротоксичности.

Характерной чертой научных исследований К.С. Раевского являлась тесная связь с учеными смежных областей нейронаук — физиологами, нейробиологами, клиницистами-неврологами, психиатрами. Особенно важным было творческое сотрудничество с химиками — специалистами в области синтеза новых лекарственных веществ. Совместно с В.В. Закусовым, А.П. Сколдиновым и В.Ю. Островским, К.С. Раевским был разработан новый препарат азабутерон — нейролептик кратковременного действия для нейролептанальгезии, который был успешно применен в клинике.

Одно из новых направлений исследований, выполненных в лаборатории К.С. Раевского, связано с разработкой проблемы фармакологии нейропротекторного действия низкомолекулярных природных соединений и их синтетических аналогов — медиаторной аминокислоты глицина, производного АКТГ4-7 семакса и других [6]. В комплексных исследованиях, проведенных совместно с химиками-синтетиками (академик РАН Н.Ф. Мясоедов) клиницистами-неврологами (академик РАН Е.И. Гусев) были убедительно продемонстрированы нейропротективные эффекты этих препаратов как в эксперименте, так и в клинике.

Обнаружены закономерные сдвиги характеристик медиаторного “пула” аминокислотных нейротрансмиттеров в ликворе больных острым ишемическим инсультом, а также эпилепсией.

Лаборатория принимала участие в проекте, основной целью которого является моделирование на животных фазы латентного паркинсонизма (руководитель проекта академик РАН М.В. Угрюмов). В этих исследованиях установлено, что введение животным нейротоксина 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина вызывает постадийные изменения в нервных окончаниях и телах нейронов nigrostriatной системы мозга, что коррелирует с разными стадиями развития паркинсонизма [5, 6].

Последние исследования, проведенные под руководством К.С. Раевского, были посвящены изучению взаимодействия афобазола, анксиолитического препарата широкого спектра действия, синтезированного в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова, с серотонинергическими системами мозга. В частности, был изучен вклад отдельных подтипов 5-HT рецепторов в развитие анксиолитического эффекта этого вещества. Было высказано предположение, что в реализации эффектов данного анксиолитика могут быть задействованы рецепторы как 5-HT₁, так и 5-HT₂ подтипа. Наиболее важным из полученных результатов следует

считать отчетливое проявление анксиолитического эффекта афобазола в комбинации с антагонистом 5-HT₂ подтипа рецепторов SB-200646A, существенно превышающего эффект каждого из этих веществ в отдельности [7].

В 1993–2000 гг. К.С. Раевским были созданы и прочитаны лекционные курсы по общей фармакологии и фундаментальным проблемам нейропсихофармакологии для студентов кафедр физиологии человека и животных и физиологии высшей нервной деятельности биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова. Совместно с сотрудниками указанных кафедр выполнен цикл исследований по изучению механизмов тревожности и аудиогенных судорожных припадков у крыс линии Крушинского — Молодкиной, показано участие нейротрансмиттерных аминокислот в патогенезе этих состояний.

К.С. Раевский являлся автором более 400 научных трудов и изобретений (198 из них опубликовано после его избрания в Академию), в том числе 2-х монографий, монотематического сборника (титульный редактор и автор) соавтором ряда коллективных монографий и сборников (в том числе изданных за рубежом), монографии “Мозг: теоретические и клинические аспекты” (гл. ред. В.И. Покровский, М., 2003 г.), 20 патентов и авторских свидетельств на изобретение.

К.С. Раевским была создана научная школа, подготовлено 6 докторов и 29 кандидатов наук, его ученики успешно работают в России, странах СНГ, в лабораториях США, Великобритании, Германии, Эстонии. Налажено сотрудничество с медико-биологическим факультетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова и биологическим факультетом МГУ им. М.В. Ломоносова, студенты которых выполняют дипломные работы на базе лаборатории. Ряд выпускников этих университетов стал сотрудниками лаборатории.

Для лаборатории К.С. Раевского характерно тесное комплексирование проводимых исследований с научными учреждениями в России и за рубежом: НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН, НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, МГУ им. М.В. Ломоносова, Институтом молекулярной генетики РАН, Институтом биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Институтом химической физики РАН, Институтом высшей нервной деятельности РАН, а также научными учреждениями Австрии, Великобритании, Германии, Голландии, Швеции, Финляндии, Азербайджана, Армении.

На протяжении ряда лет К.С. Раевский являлся членом редколлегий нескольких изданий и журналов: “Экспериментальная и клиническая фармакология”, “Нейрохимия”, “Успехи физиологических наук”, “Психофармакология и биологическая наркологи́я”, “Biogenic Amines”, “Functional Neurology”

”, был членом экспертных и ученых советов ряда научных учреждений. К.С. Раевский принимал участие в создании Всесоюзного фармакологического общества и Российского общества нейробиологии, а также Научного Совета по фармакологии РАМН, членом правления которых он являлся. В 1981–1987 гг. представлял нашу страну в исполкоме Международного союза фармакологических наук (IUPHAR). К.С. Раевский внес большой вклад в развитие научных связей фармакологов нашей страны с интернациональным научным сообществом.

Научные заслуги К.С. Раевского были по достоинству признаны на международном уровне, он был избран почетным членом Чешского фармакологического общества, ряда международных научных обществ, награжден медалью Моденского университета (Италия), Берлинского университета имени Гумбольдта (Германия).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Внешнее финансирование отсутствует.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Раевский К.С. // Фармакология нейролептиков (монография). М.: Медицина, 1976. 272 с.
2. Раевский К.С., Георгиев В.П. // Медиаторные аминокислоты: нейрофармакологические и нейрохимические аспекты. М.: Медицина, 1986. С. 239.
3. Раевский К.С. Дофаминовые рецепторы мозга и механизм действия нейролептиков // В сб.: Современные методы биологической терапии психических заболеваний. М., 1994. С. 50.
4. Раевский К.С. Нейрохимия дофаминергической передачи в мозге: функциональная роль и механизмы действия психотропных веществ. // В кн.: “Мозг. Теоретические и клинические аспекты” (Гл. ред. В.И. Покровский). М.: Медицина, 2003.
5. Kozina E.A., Khaindrava V.G., Kudrin V.S., Kucheryanu V.G., Klodt P.M., Bocharov E.V., Rayevsky K.S., Kryzhanovsky G.N. and Ugryumov M.V. // Neurosci. and Behav. Physiol. 2011. V. 41. № 7. P. 671–679.
6. Ugryumov M.V., Khaindrava V.G., Kozina E.A., Kucheryanu V.G., Bocharov E.V., Kryzhanovsky G.N., Kudrin V.S., Narkevich V.B., Klodt P.M., Rayevsky K.S., Pronina T.S. // Neurosci. 2011. V. 181. P. 175–178.
7. Раевский К.С., Наркевич В.Б., Клодт П.М., Кудрин В.С. // БЭБиМ. 2012. Т. 153. № 5. С. 644–648.

Professor K.S. Rayevsky and His Scientific School

V. S. Kudrin^a, V. B. Narkevich^a, and G. I. Kovalev^a

^a Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russia

The article is devoted to the scientific activity of K.S. Rayevsky, his formation as a scientist who made an outstanding contribution to the development of neurochemistry. The main scientific achievements of K.S. Rayevsky and his students in the field of studying the role of brain monoaminergic systems in the mechanism of action of neuropsychotropic drugs of various pharmacological classes, which led to the creation of a scientific school, are presented. The recognition of the scientific contribution of K.S. Rayevsky and the school he created both at the domestic and world levels is emphasized.

Keywords: K.S. Rayevsky, neurochemistry, monoaminergic systems of the brain, dopamine, serotonin, excitatory amino acids

УДК 577.1

РУДОЛЬФ НИКОЛАЕВИЧ ГЛЕБОВ И ЕГО НАУЧНАЯ ШКОЛА

© 2022 г. Н. А. Крупина¹, *, М. Н. Карпова¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение “Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии”, Москва, Россия

Поступила в редакцию 28.06.2022 г.

После доработки 26.07.2022 г.

Принята к публикации 27.07.2022 г.

В статье собраны сведения о формировании научной школы Рудольфа Николаевича Глебова по нейрохимии. Обобщены основные достижения этой школы в области биохимии синапсов, изучения активности синаптических АТФаз, исследования особенностей функционирования ионных каналов и механизмов сопряжения деполяризации мембран и секреции медиаторов, патогенеза эпилептической активности. Приведены основные труды Р.Н. Глебова, а также воспоминания коллег об этом удивительном ученом и необычайно эрудированном человеке.

Ключевые слова: Р.Н. Глебов, нейрохимия, синапсомы, Na, K-АТФаза, научная школа

DOI: 10.31857/S1027813322040124

Профессор, доктор биологических наук, Рудольф Николаевич Глебов (17 февраля 1939 года—9 апреля 2004 года) (рис. 1) свою научную жизнь связал с изучением вопросов нейрохимии. В 1962 г. Р.Н. Глебов окончил химический факультет (специальность — химия), а в 1966 г. — аспирантуру биолого-почвенного (ныне — биологического) факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова по специальности “Биохимия”. Его кандидатская диссертация называлась “Гетерогенность транспортных РНК и вырожденность генетического кода”. Основные результаты этой работы были опубликованы в журнале “Биохимия” в соавторстве с академиком АН СССР, вице-президентом АН СССР Андреем Николаевичем Белозерским [1, 2].

В 1966–1970 годах Рудольф Николаевич работал в НИИ физических проблем. Уже в то время он углубился в изучение проблем биохимии мозга и написал свой первый обзор по биохимии синапсов [3], активно работал над проблемами проведения нервного импульса в синаптических структурах ЦНС, связи обменных процессов в синапсе и функционирования мембран при различных физиологических состояниях ЦНС. В этом институте Р.Н. Глебов начал работать со студентами и аспирантами.

С 1970 года Р.Н. Глебов перешел на работу в Институт нормальной и патологической физиологии СССР (после реструктуризации 1974 года —

Институт общей патологии и патологической физиологии АМН СССР, в настоящее время — Федеральное государственное бюджетное научное учреждение “Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии”). Работу в институте Р.Н. Глебов начинал в лаборатории тканевого метаболизма, практически сразу перешел в лабораторию общей патологии нервной системы. Руководил этой лабораторией академик



Рис. 1. Выступление Р.Н. Глебова.

* Адресат для корреспонденции: 125315 Москва, Балтийская ул., д. 8; тел.: +7-499-151-17-56; e-mail: krupina-na@yandex.ru.



Рис. 2. В кабинете заведующего лабораторией общей патологии нервной системы академика Г.Н. Крыжановского, 1980 г. Сидят, слева направо: В.К. Луценко, к.б.н. (позже д.б.н.); В.Н. Графова, к.б.н.; заведующий лаб. общей патологии нервной системы Г.Н. Крыжановский, член-корр. АМН СССР (позже — действительный член АМН СССР, академик РАМН), профессор, д.м.н.; А.А. Полгар, к.б.н.; С.И. Игонькина, к.б.н. (позже д.б.н.); Р.Н. Глебов, д.б.н., (позже профессор); Стоят, слева направо: В.И. Родина (позже к.б.н.); Ю.Г. Сандалов (позже к.м.н.); О.П. Сахарова (позже к.б.н.); М.Н. Алиев, д.м.н. (позже профессор); Н.А. Крупина, к.б.н. (позже д.б.н.); М.Б. Рехтман, к.м.н.; В.И. Торшин (позже к.б.н., д.б.н., профессор); А.А. Шандра, к.м.н. (позже д.м.н., профессор); Е.В. Никушкин, к.б.н. (позже д.м.н., профессор); В.А. Зинкевич, к.б.н.; М.Ю. Карганов (позже к.б.н., д.б.н., профессор); В. Е. Браславский (позже к.м.н.).

АМН СССР Г.Н. Крыжановский (рис. 2). Исследования Р.Н. Глебова в те годы были связаны с изучением молекулярных механизмов патогенеза столбнячной интоксикации [4–6], эпилептической активности [7–9], начались работы по изучению трансмембранного потенциала синапсом с помощью флуоресцентных зондов [10]. Экспериментальные данные позволили Рудольфу Николаевичу высказать предположение о том, что мишенью действия столбнячного токсина являются сократительные белки нервных окончаний. Особое внимание в работах было уделено изучению активности синаптических АТФаз и их связи с секрецией медиаторов, исследованию структурно-функциональных изменений в синаптических мембранах и синапсосамах при различных патогенных воздействиях. Была высказана гипотеза о том, что инактивация Na,K-АТФазы в синаптических окончаниях нейронов мозга может быть триггерным фактором сопряжения деполяризации мембран и секреции медиаторов [11].

Р.Н. Глебов руководил группой, занимавшейся нейрохимическими исследованиями. Его основными сотрудниками и коллегами в изысканиях были А.М. Голенда, Ю.Г. Сандалов, В.В. Рожанец, В.И. Федорова (Родина), Е.В. Никушкин, Н.А. Самсонова (Крупина), В.Е. Браславский. В 1979 году Р.Н. Глебов защитил докторскую диссертацию “Регуляция метаболических и секре-

торных процессов в синапсах” (специальность — “Физиология человека и животных”).

В 1978 году вышла его главный научный труд — “Функциональная биохимия синапсов” [12] (рис. 3), в котором затронуты фундаментальные проблемы данного направления. В книге рассмотрены основные процессы обмена в синапсах (структура синапсов, взаимосвязь аксонального тока макромолекул и органелл с функцией синапсов, биоэнергетические процессы, обмен белков и липидов в синаптических структурах, пассивный и активный транспорт ионов), специфические механизмы синаптической передачи (квантово-молекулярная теория секреции медиаторов, сократительная природа секреции, прямые и обратные трансинаптические связи), в отдельном разделе приведены сводные данные по биохимии медиаторных систем (холинергической, адренергической, серотонинергической, медиаторных аминокислот).

В 1983 году Р.Н. Глебов стал самым молодым руководителем в институте, возглавив одну из старейших лабораторий — лабораторию биохимии, основанную еще в 1946 году Виктором Михайловичем Рубелем. Вскоре лаборатория была переименована в лабораторию молекулярной патологии и биохимии, а позднее, уже в 2001 году, получила название лаборатории функциональной нейрохимии, что точно отражало тематику и проблемы, решением которых занимались науч-



Рис. 3. Труды Р.Н. Глебова.

ные сотрудники. Под руководством Р.Н. Глебова в этот период работали М.Н. Карпова, И.М. Антонинов, В.И. Мельник, И.Г. Ребров, А.А. Тимофеев, Т.Ф. Шукалова, Т.В. Горячева, О.Ю. Панков, И.Ю. Абросимов, С.Ю. Титов, А.А. Андреев, И.Л. Твердислова, Н.Ю. Клишина и др. Идеи Р.Н. Глебова, воплощенные в исследованиях лаборатории (рис. 4), выдвинули его в лидеры в области изучения функциональной нейробиологии и молекулярной патологии синапсов. Приоритетный характер имели исследования, посвященные выяснению особенностей функционирования ионных каналов и биохимической регуляции функционирования ГАМК_A-рецепторного комплекса синаптических мембран мозга, сопряженного с хлорным каналом [13–15]. Эти работы способствовали более глубокому пониманию природы синаптического торможения, механизмов десенситизации в норме и при их нарушении в патогенезе эпилепсии и ишемии – важнейших заболеваний центральной нервной системы. Исследования заложили основы для разработки новых методов патогенетической коррекции этих тяжелых заболеваний [16]. Под руководством Р.Н. Глебова был выявлен механизм эндогенной регуляции кальциевого канала мембран эндоплазматического ретикула в фракции микросом мозга, обнаружена анионная регуляция протонного насоса мембран синаптических пузырьков [17].

В исследованиях Р.Н. Глебова получила широкое развитие мембранная гипотеза патогенеза эпилепсии [18, 19], согласно которой в основе стойкой деполяризации нейрональных мембран и патологической гиперактивности нейронов лежат структурные перестройки плазмалеммы, приводящие к инактивации ионных насосов и активации ионных, в частности, потенциалзависимых кальциевых каналов. По итогам многолетних исследований Р.Н. Глебовым было сформулировано представление о том, что инактивация электрогенной Na,K-АТФазы нервных окончаний мозга может

быть важным патогенетическим фактором развития эпилептической активности в мозге.

В 1988 году Р.Н. Глебову решением ВАК при Совете Министров СССР было присвоено звание профессора. Рудольф Николаевич входил в редакционный совет научных журналов “Нейрохимия” и “Бюллетень экспериментальной биологии и медицины”, был членом секции нейробиологии при Научном Совете АН СССР по биохимии человека и животных, членом специализированных Ученых советов по защите докторских и кандидатских диссертаций при НИИ общей патологии и патологической физиологии АМН СССР, НИИ фармакологии АМН СССР.



Рис. 4. Обсуждение результатов в лаборатории биохимии, 1991 г. Р.Н. Глебов, профессор, д.б.н.; М.Н. Карпова к.б.н. (позже д.б.н.); О.Ю. Панков, научный сотрудник (позже к.б.н.).

Рудольф Николаевич имел несомненный дар популяризатора науки, ему легко удавалось говорить просто о сложных явлениях, и результаты его работ нашли отражение в научно-популярной брошюре “Мозг, синапсы и передача информации” [20] (рис. 3).

Научное осмысление и обобщение данных многих исследователей, включая собственные результаты, представлено Р.Н. Глебовым в книге-учебном пособии для студентов биологических и медицинских специальностей “Эндоцитоз и экзоцитоз” [21] (рис. 3). В этой книге Рудольф Николаевич рассмотрел механизмы неспецифического эндоцитоза (пиноцитоз и фагоцитоз) – его индукторы, рециклизацию мембран, межклеточный транспорт веществ; механизмы специфического эндоцитоза – интернализацию и рециклизацию рецепторов, свойства и функции одетых (окаймленных) везикул; и механизмы экзоцитоза с изложением сигнальной гипотезы и представлений о секреции ферментов и белков. В заключительной части книги приведена общая теория слипания и слияния мембран как универсального нормального процесса, являющегося важной стадией гетерологичного и гомологичного мембранного взаимодействия в ходе эндо- и экзоцитоза и других клеточных процессов.

Развивавшиеся Р.Н. Глебовым научные представления заложили основы научной школы. Под руководством профессора Р.Н. Глебова подготовлены и защищены 4 докторских и 10 кандидатских диссертаций. До сегодняшних дней его работы вызывают глубокий научный интерес. Их цитируют в ведущих международных научных журналах, монографиях, учебниках и учебных пособиях, на эти работы опираются в своих диссертационных исследованиях молодые ученые. В настоящее время в институте продолжают активно работать ученики, соратники и друзья Рудольфа Николаевича по научному поиску – Н.А. Крупина, д.б.н., М.Н. Карпова, д.б.н., Н.Ю. Клишина, С.А. Мензиков, д.б.н., М.Ю. Карганов, д.б.н., профессор.

Многогранный талант Рудольфа Николаевича проявился не только во многих областях научных исследований, но и в искусстве оратора. Не забыть его ярких выступлений на заседаниях Ученого совета. Он удивительным образом сочетал глубокую научную оценку работы с неординарным видением проблемы и оригинальностью изложения, выступал с особой, чувствовавшейся в каждом слове доброжелательностью, во время серьезного выступления умел так пошутить, что аудитория была покорена этим “фейерверком” научного анализа и точных искрометных оценок.

Рудольф Николаевич обладал несомненным педагогическим даром. В течение многих лет он, блистательный оратор, успешно занимался педагогической деятельностью. С 1975 г. Рудольф Ни-

колаевич читал курс лекций по функциональной нейрхимии студентам биологического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова. Его лекции были настолько живыми и интересными, что, благодаря им, благодаря личному общению с Рудольфом Николаевичем, многие студенты впоследствии выбрали свой путь в науке.

Рудольф Николаевич был высоко эрудированным и литературно одаренным человеком. Его интересы, не ограничиваясь нейрхимией, простирались в сферы философии, гносеологии и культурологии, что нашло отражение в его творчестве – статьях, монографиях и эссе.

Во введении к своей книге “От неживого (материи), к живому, мышлению” [22] (рис. 3) Рудольф Николаевич писал: “Есть три чуда, три тайны в истории бытия – это тайна возникновения самого мироздания, тайна появления жизни и тайна появления Разума (сознания, человека, человеческого “Я”). Его волновали философские вопросы биологии. Что такое жизнь? В этой книге он дал ей свое, новаторское, определение, опираясь на понимание проблемы другими учеными. Как химик, он рассуждал об “ординарной и вероятностной химии неживого и суперхимии (биохимии) и алгоритмической химии живого”, как человек, увлеченный проблемой происхождения творчества, включил в книгу этюды по психологии творчества, привел свое видение черт менталитета русского ученого и мыслителя, дал толкование произведения искусства с позиции “правого” и “левого” относительно условного центра симметрии в культурологии.

В более поздней книге Рудольфа Николаевича “Ответственность интеллекта” [23] (рис. 3) собраны его очерки и эссе, которые должны были стать основой целой серии новых произведений. Но ему не суждено было их написать. В развитие исследования генеза творчества, первая глава этой книги посвящена теореме неполноты знания Курта Гёделя, как момента истины в теории познания и творчества. Рудольф Николаевич считал, что “нельзя формализовать творческое мышление, ибо нет алгоритма творчества”. В его представлении “наука – это открытая, неравновесная, нелинейная система взаимоотношений объекта и субъекта (наблюдателя), где “порядок” старого знания постепенно превращается в “хаос”. Для его преодоления нужна “самоорганизация нового “порядка” нового знания” в Системе, а достичь этого можно только выходом за ее пределы, “надо выпрыгнуть из Системы, стать на миг выше ее ...”. Он называл это “приемом барона Мюнхгаузена”, который вытаскивал себя из болота, схватив себя же за волосы. Эти размышления были ему очень дороги и близки. Рудольфа Николаевича увлекали вопросы возможной, хотя и спорной взаимосвязи

болезней и пола с творчеством и гениальностью, он рассматривал такую связь через призму вовлеченности биогенных аминов в эти процессы. Его пытливый ум мог предложить нестандартные ответы на глобальные вопросы теории познания, философии естествознания.

Мы, те, кому посчастливилось с ним работать и общаться, сохраним в наших сердцах память о Рудольфе Николаевиче Глебове, яркой неординарной личности, необыкновенно приятном в общении веселом, жизнерадостном, остроумном человеке.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Внешнее финансирование отсутствует.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Глебов Р.Н., Зайцева Г.Н., Белозерский А.Н. // Биохимия. 1965. Т. 30. № 3. С. 586–596.
2. Зайцева Г.Н., Глебов Р.Н., Матвеева Л.О., Хвойка Л.А., Белозерский А.Н. // Биохимия. 1966. Т. 31. № 4. С. 740–748.
3. Глебов Р.Н. // Успехи современной биологии. 1970. Т. 70. № 1. С. 26–40.
4. Крыжановский Г.Н., Глебов Р.Н., Дмитриева Н.М., Федорова В.И. // Бюл. эксперим. биол. мед. 1974. Т. 78. № 12. С. 24–27.
5. Крыжановский Г.Н., Федорова В.И., Глебов Р.Н., Кулыгина Р.М., Сахарова О.П. // Бюл. эксперим. биол. мед. 1975. Т. 79. № 4. С. 19–22.
6. Крыжановский Г.Н., Глебов Р.Н., Сандалов Ю.Г. // Бюл. эксперим. биол. мед. 1980. Т. 89. № 6. С. 664–667.
7. Родина В.И., Рожанец В.В., Крыжановский Г.Н., Волонинская О.И., Самсонова Н.А., Глебов Р.Н. // Докл. Академии наук СССР. 1977. Т. 234. № 1. С. 235–238.
8. Голанда А.М., Крыжановский Г.Н., Луценко В.К., Сахарова О.П., Глебов Р.Н. // Бюл. эксперим. биол. мед. 1978. Т. 86. № 8. С. 139–142.
9. Крыжановский Г.Н., Самсонова Н.А., Глебов Р.Н. // Бюл. эксперим. биол. мед. 1979. Т. 87. № 5. С. 406–409.
10. Никушкин Е.В., Антонинов И.М., Глебов Р.Н. // Бюл. эксперим. биол. мед. 1980. Т. 89. № 3. С. 300–302.
11. Глебов Р.Н., Крыжановский Г.Н. // Укр. биохим. журн. 1983. Т. 55. № 4. С. 460–474.
12. Глебов Р.Н., Крыжановский Г.Н. // Функциональная биохимия синапсов. М.: Медицина, 1978. 326 с.
13. Глебов Р.Н., Крыжановский Г.Н. // Нейрохимия. 1984. Т. 3. № 2. С. 178–192.
14. Крыжановский Г.Н., Ребров И.Г., Глебов Р.Н. // Бюл. эксперим. биол. мед. 1992. Т. 114. № 9. С. 249–252.
15. Vazyan A.S., Zhulin V.V., Karpova M.N., Klishina N.Y., Glebov R.N. // Brain Res. 2001. V. 888. № 2. P. 212–220.
16. Глебов Р.Н., Карпова М.Н. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1990. Т. 34. № 3. С. 57–61.
17. Глебов Р.Н., Мельник В.И., Крыжановский Г.Н. // Бюл. эксперим. биол. мед. 1985. Т. 98. № 11. С. 539–541.
18. Глебов Р.Н., Крыжановский Г.Н. // Успехи физиологических наук. 1983. Т. 14. № 1. С. 102–119.
19. Глебов Р.Н., Крыжановский Г.Н. Успехи физиологических наук. 1984. Т. 15. № 3. С. 83–107.
20. Глебов Р.Н. // Мозг, синапсы и передача информации. М.: Знание, 1984. 64 с. Сер. “Биология”.
21. Глебов Р.Н. // Эндоцитоз и экзоцитоз. Кн. 2 из серии “Биохимия мембран” / ред. А.А. Болдырев. М.: “Высшая школа”, 1987. 95 с.
22. Глебов Р.Н. // От неживого (материи), к живому, мышлению. Казань: Экоцентр, 1998. 190 с.
23. Глебов Р.Н. // Ответственность интеллекта. М.: МАКС Пресс, 2004. 186 с.

Rudolf Nikolaevich Glebov and His Scientific School

N. A. Krupina^a and M. N. Karpova^a

^a Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

The article concerns the formation of the scientific school of Rudolf Nikolaevich Glebov in neurochemistry. The main achievements of this school in the field of synaptic biochemistry, the study of synaptic ATPases' activity, the features of the ion channels functioning and the mechanisms of conjugation of membrane depolarization and secretion of mediators, and the pathogenesis of epileptic activity are summarized. The article presents main works of R.N. Glebov, as well as the memories of colleagues about this amazing scientist and extremely erudite person.

Keywords: R.N. Glebov, neurochemistry, synaptosomes, Na,K-ATPase, scientific school

УДК 9;57

ИСТОРИЯ СТАНОВЛЕНИЯ РОСТОВСКОЙ НЕЙРОХИМИЧЕСКОЙ ШКОЛЫ

© 2022 г. А. М. Менджеричкий*

ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», Ростов-на-Дону, Россия

Поступила в редакцию 30.06.2022 г.

После доработки 01.07.2022 г.

Принята к публикации 21.07.2022 г.

В данной статье описана история идей заведующего кафедрой биохимии З.С. Гершеновича, основателя нейрохимической школы Ростовского государственного университета: от основ азотистого метаболизма мозга к посттрансляционной модификации белков, а также механизмам окислительного стресса на модели токсического действия кислорода.

Ключевые слова: история нейрохимической школы, Ростовский государственный университет

DOI: 10.31857/S1027813322040161

История становления ростовской нейрохимической школы началась в 1946 г. Развитие нейрохимии в г. Ростове-на-Дону и городах Северного Кавказа осуществлялось на базе Ростовского государственного университета на базе кафедры биохимии биолого-почвенного факультета и НИИ биологии РГУ.

В 1946 г. в РГУ заведовать кафедрой биохимии был направлен сотрудник Военно-медицинской академии г. Ленинграда, доктор мед. наук подполковник, демобилизованный с Северного флота, флагманский специалист-токсиколог З.С. Гершенович.

В то время кафедры биохимии животных в структуре Биологического факультета не существовало в связи с предвоенным выделением медицинского факультета из структуры РГУ в отдельный институт и, таким образом, кафедр биохимии и микробиологии оказалась в другом вузе. Таким образом З.С. Гершеновичу пришлось «с нуля» организовывать коллектив кафедры. Сотрудниками, проработавшими затем всю жизнь, стали – преподаватель кафедры биохимии Харьковского университета З.Г. Брновицкая и асп. каф. биохимии и микробиологии мединститута А.А. Кричевская. В дальнейшем коллектив кафедры и лаб. Нейрохимии значительно увеличился. Работа этого коллектива и представляет собой историю нейрохимии в РГУ (рис. 1).

В годы второй мировой войны, служа флагманским токсикологом Северного флота З.С. Гер-

шенович занимался тяжелыми последствиями кислородного отравления водолазов и контингента матросов и офицеров подводников.

Эти наблюдения и наблюдаемые в процессе реабилитации пострадавших сложности и неизвестная тактика борьбы с этими осложнениями сформировали у докт. мед. наук З.С. Гершеновича многолетний интерес к механизму токсического действия кислорода на организм. Этому также способствовала изданная в 1941 г. в Военно-морской медицинской академии (г. Ленинград) монография проф. Н.В. Лазарева «Биологическое действие газов под давлением». Можно смело говорить о том, что уже конце 40-х гг. им были начаты работы по изучению механизмов окислительного стресса. Для реализации этих планов были изготовлены барокамеры для работы с мелкими лабораторными животными, и в дальней-



Рис. 1. А.А. Кричевская, З.Г. Брновицкая, З.С. Гершенович.

* Адресат для корреспонденции: 344000 Россия, Ростов-на-Дону, ул. Б. Садовая 105/42; e-mail: ammendzherickiy@sfd-ru.ru.

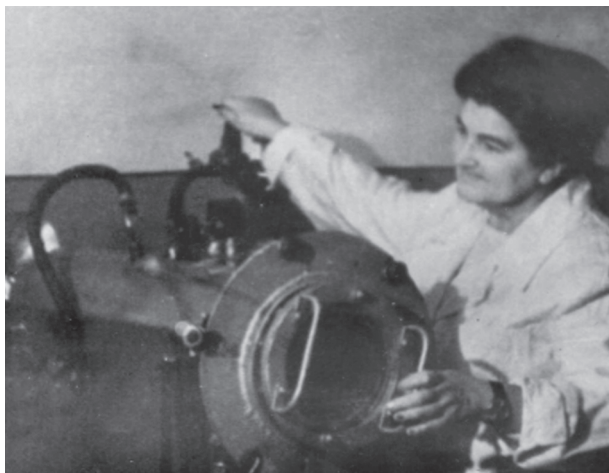


Рис. 2. Первые барокамеры в Ростовском государственном университете (сотрудник лаборатории – З.Г. Брновицкая).



Рис. 3. В.С. Шугалей.

шем это позволило моделировать гипероксию, вплоть до давлений в 6 избыточных атмосфер кислорода (рис. 2).

Первая работа этого направления была опубликована уже в 1952 г. в журнале “Биохимия” [1], которая была посвящена проблеме динамики содержания в структурах мозга глутаминовой кислоты и тканевому дыханию в срезах мозга при действии 6 атм. кислорода. Начался “штурм” данной проблемы: следующая опубликованная в 1953 г. [2] работа была посвящена изучению метаболизма пировиноградной кислоты.

Далее в 1955 г. в “Украинском биохимическом журнале” была опубликована статья [3], посвященная адренергическим веществам мозга и надпочечников при ГБО (повышенном действии кислорода).

В 1956 г. в журнале “Доклады АН ССР” была опубликована статья “Обновление белков тканей при действии на организм повышенного давления кислорода” [4].

Таким образом, к середине 50-х гг. был выполнен комплекс работ, позволивший показать некие базовые позиции в реакции ткани мозга на токсическое действие кислорода. Это касалось некоторых особенностей реакции мозга, на воздействие ГБО, в том числе:

- эффективности основных путей генерации энергии в мозге – дыхания и окислительного фосфорилирования, пентозофосфатного цикла, гликолиза в условиях ГБО (проф. З.Г. Брновицкая),

- основных параметрах азотистого метаболизма мозга (проф. А.А. Кричевская). Это касалось низкомолекулярных компонентов азотистого метаболизма, а также метаболизма аминокислот

и активности ферментов, в первую очередь системы глутамат-декарбоксилаза – ГАМК;

- изменения нуклеопротеидных комплексов мозга при гипероксии (проф. А.И. Лукаш).

Эти и другие работы аспирантов и сотрудников кафедры позволили проф. З.С. Гершеневичу сформулировать гипотезу о молекулярных механизмах действия повышенного давления кислорода [5].

Дальнейшие исследования были направлены на изучение проблемы кислородной интоксикации в онтогенезе, причем не только у крыс, но и у птиц – голубей, утят, цыплят, а также кроликов. Были получены данные о метаболической реакции развивающегося мозга на гипероксию (доц. В.А. Херувимова).

Следующий значительный этап исследования метаболизма мозга связан с исследованием особенностей метаболизма мозга зимоспящих (суслики, сони). Эти работы были начаты в г. Ростов-на-Дону проф. В.С. Шугалей (рис. 3) и продолжены проф. Э.З. Эмирбековым (аспирант и, в последующем, докторант проф. З.С. Гершеневича) в г. Махачкала, а также проф. Т.Х. Шортановой (аспирант и, в последующем, докторант проф. А.А. Кричевской) в г. Нальчик, что свидетельствует о развитии школы проф. З.С. Гершеневича в университетах Северного Кавказа.

В середине 50-х гг. были начаты работы, которые свидетельствуют о новом направлении в изучении токсического действия кислорода. Речь идет об изучении посттрансляционной модификации белков мозга, о которой судили по процессам амидирования–дезамидирования белков, роли гуанидиновой группы аргинина и т.д. [6]. Первая работа на эту тему была опубликована в 1958 г. в журнале “Ученые записки РГУ” [7], которая была посвящена амидным группам белков мозга при

кислородной интоксикации. Обсуждая роль амидных групп проф. З.С. Гершенович сформулировал ряд предположений о функциональной роли амидных групп в реализации ответа мозга на данное экстремальное воздействие.

Далее в направлении развития научных интересов, мыслей и идей З.С. Гершеновича обнаруживается очень тесное переплетение направлений исследований: во-первых, роль низкомолекулярных метаболитов (в первую очередь, аммиака) [8], а в дальнейшем, и исследования, доказавшие наличие мочевины в мозге [9], ее синтез и возможную роль в реализации физико-химических состояниях белков мозга. Во-вторых, его интересовала роль перекисного окисления липидов при ГБО (окислительный стресс и ГБО) [10]. В-третьих, ГАМК, ее возможная защитная роль при ГБО, изучение системы глутамат–глутаматдекарбоксилаза–ГАМК, далее роль аргинина его гуанидиновой группы, роль NO в патогенезе кислородного отравления [11].

Также еще в конце 60-х гг. проф. З.С. Гершенович заинтересовала проблема мозгоспецифического щелочного белка миелина (БП), который, как предположил З.С. Гершенович, был ответственен за индукцию ЭАЭ (модель экспериментальной демиелинизации). По его инициативе, из ткани спинного мозга крупного рогатого скота и собак был выделен данный белок, в результате в дальнейшем была установлена его аминокислотная композиция, молекулярная масса, точка изофокусировки и т.д. [12]. В дальнейшем к этому белку была получена моноспецифическая антисыворотка и ее гамма-глобулиновая фракция, введенная интрацеребрально, привела к развитию демиелинизации с соответствующими неврологическими симптомами у собак (проф. А.М. Менджерицкий).

К большому сожалению, в 1970 г. от обширного инфаркта скончался З.С. Гершенович. Следующие 18 лет кафедрой биохимии РГУ заведовала проф. А.А. Кричевская.

Основные направления исследований, начатых в предыдущие годы, продолжались под ее руководством. В дальнейшем основная часть сотрудников лаборатории нейробиологии была территориально переведена в НИИ Биологии РГУ, структура административного и научного руководства сохранилась. Таким образом, проф. А.А. Кричевская руководила кафедрой и лабораторией нейробиологии с 1970 по 1988 гг., после чего еще 5 лет была их научным руководителем (рис. 4, 5).

Предмет “Нейробиология” был введен как учебный курс в образовательный процесс кафедры, был разработан и реализован ряд спецкурсов. В 1977 г. в издательстве РГУ была издана монография “Нейробиология” [13], в которой были изложены современные, на тот момент, знания по данному предмету.



Рис. 4. А.А. Кричевская (справа) со своей аспиранткой в Институте биохимии г. Ереван.

Важным этапом в нейробиологических исследованиях, проводимых на кафедре было доказательство наличия в мозге мочевины, и присутствие ферментов ее синтеза. Дальнейшие работы были посвящены определению ее роли в функциях мозга. Это открытие было сделано еще при жизни З.С. Гершеновича и ему пришлось приложить значительные усилия, доказывая этот факт, однако первая, определяющая работа в этом направлении вышла только в 1966 г. в журнале “Доклады АН СССР”, а в 1970 г. в издательстве РГУ была опубликована книга “Мочевина в живых организмах” [14–15].

Отдельным блоком исследований был поиск веществ, снижающих или защищающих мозг от избытка кислорода. Эти исследования были начаты еще в 1968 г. с изучения эффектов 2-аминобензимидазола, серотонина, ГАМК и т.д. а позже к этому списку добавилась мочевина и ряд других соединений [16].

Обобщая материалы по исследованию токсического действия кислорода под повышенным давлением были опубликованы 2 монографии — одна в 1969 г. “Влияние повышенного давления кислорода на организм”, другая — в 1980 г. “Биохимические механизмы кислородной интоксикации”.

Параллельно с исследованием токсического действия кислорода под повышенным давлением в той же методической направленности шли исследования нейробиологических основ метаболизма мозга при гипоксии, причем эти исследования шли в модели с использованием гипоксической камеры, но и в естественных условиях высокогорных экспедиций, которые проводились в Нальчике в условиях естественного высокогорья (проф. Т.Х. Шорта-



Рис. 5. Сотрудники лаборатории биохимии экстремальных состояний Института биологии РГУ.

нова, и проф. В.С. Шугалей). Было показано, что метаболическое истощение мозга во многом однотипно с гипероксией.

Эти исследования не исключали изучения метаболизма мозга в условиях нормоксии (в атмосфере чистого кислорода). Продолжением этих исследований при изучении параметров окислительного стресса привели к разработке маркер индивидуальной чувствительности человека к ГБО (проф. В.В. Внуков).

В последующие годы активно стало развиваться направление исследования пептидной регуляции. Это направление было предложено еще З.С. Гершеновичем: под его руководством был комплекс работ, посвященный пептидной регуляции метаболизма мозга. Эти работы были начаты с изучения возможной роли гомокарнозина и ДСИП в патогенезе кислородной интоксикации, а затем развились в дальнейшее изучение пептидной регуляции при ГБО (проф. Т.И. Бондаренко). Кроме того, пептидная тематика исследований лаборатории физиологии и биохимии нейропептидов НИИ Нейрокибернетики (зав. лаб. А.М. Мендже-рицкий) была связана с изучением ДСИП в условиях гипокинезии [17]. Исследовались синаптические процессы, в том числе с использованием электронной микроскопии, активность протеолитических процессов (активность катепсина Б, катепсина Д), содержание нейромедиаторов, механизмов окислительного стресса. Позже исследование действия пептидов проводили и в других моделях стресса, изучали их влияние на разные стороны метаболизма мозга (нейромедиаторные системы, энергетический баланс, свободнорадикальные процессы, протеолитические процессы), а также изменение экспрессии отдельных генов.

Таким образом, с 1947 г. по настоящее время, несмотря на смену научных парадигм, в Южном федеральном университете (ранее – Ростовский государственный университет) продолжают исследования в области нейробиохимии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Внешнее финансирование отсутствует.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гершенович З.С., Кричевская А.А. // Биохимия. 1952. Т. 17. Вып. 6. С. 684–690.
2. Гершенович З.С., Кричевская А.А. // Труды НИИ Биологического института Ростовского-на-Дону государственного университета им. В.М. Молотова. 1953. Т. XXIX. Вып. 2. С. 103–108.
3. Гершенович З.С., Кричевская А.А., Алексеенко Л.П. // Украинский биохимический журнал. 1955. Т. XXVII. № 1. С. 3–11.
4. Гершенович З.С., Кричевская А.А. // Доклады АН СССР. 1956. Т. 106. № 3. С. 449–451.
5. Гершенович З.С. // Материалы Всесоюзной межвузовской конференции “Влияние повышенного давления кислорода на организм”. Изд-во РГУ, 1969. С. 16–18.
6. Кричевская А.А., Лукаш А.И., Пушкина Н.В. и др. // Вопросы биохимии мозга. Ереван: Издательство АН АССР, 1979. С. 127–137.
7. Гершенович З.С., Кричевская А.А. // Ученые записки РГУ. 1958. Т. LI. Вып. 6. С. 103–118.

8. Гершенович З.С., Кричевская А.А., Щербатых В.П. // Биохимия. 1959. Т. 24. Вып. 3. С. 459–464.
9. Гершенович З.С., Кричевская А.А., Шугалей В.С. // Доклады АН СССР. 1964. Т. 157. № 2. С. 464–466.
10. Гершенович З.С., Кричевская А.А., Щербина Л.А. // В сборнике статей “Митохондрии. Ферментативные процессы и их регуляция”. М.: Наука, 1968. С. 170–174.
11. Гершенович З.С., Кричевская А.А. // Биохимия. 1960. Т. 25. Вып. 5. С. 790–795.
12. Менджерлицкий А.М., Вовченко И.Б., Шерстнев К.Б. // Биохимия. 1979. Т. 44. Вып. 1. С. 177–180.
13. Нейрохимия / Отв. ред. проф. А.А. Кричевская. Ростов-на-Дону: РГУ, 1977. 224 с.
14. Гершенович З.С., Кричевская А.А., Векслер Я.И. и др. // Материалы Международного симпозиума “Биохимия и функция нервной системы”. Л.: Наука, 1967. С. 90–96.
15. Гершенович З.С., Кричевская А.А., Лукаш А.И. // Доклады АН СССР. 1971. Т. 201. № 4. С. 986–988.
16. Гершенович З.С., Кричевская А.А., Шугалей В.С. // Вопросы медицинской химии. 1972. Т. XVII. Вып. 2. С. 207–212.
17. Lysenko A.V., Alperovich D.V., Uskova N.I., Mendzheritsky A.M. // Biochemistry (Moscow). 1999. V. 64. № 6. P. 652–657.

History of Formation of the Rostov Neurochemical School

A. M. Mendzheritsky

Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

This article describes the history of the ideas of the head of the Department of Biochemistry Z.S. Gershenovich, founder of the neurochemical school of the Rostov State University: from the basics of nitrogen metabolism in the brain to post-translational modification of proteins, as well as the mechanisms of oxidative stress on the model of the toxic effect of oxygen.

Keywords: history of the neurochemical school, Rostov State University

УДК 612.816

ОТ МОТОНЕЙРОНА К МЫШЦЕ – ИССЛЕДОВАНИЯ ШКОЛЫ Е.Е. НИКОЛЬСКОГО

© 2022 г. Э. А. Бухараева*

Казанский институт биохимии и биофизики Федерального исследовательского центра
“Казанский научный центр Российской академии наук”, Казань, Россия

Поступила в редакцию 30.06.2022 г.

После доработки 03.07.2022 г.

Принята к публикации 21.07.2022 г.

Казанская школа нейробиологии, зародившаяся еще в 19 веке, славится своими выдающимися учителями и учениками. Один из ярких представителей этой школы – академик РАН Евгений Евгеньевич Никольский. Излюбленным объектом его исследований являлся контакт между окончанием аксона, исходящим от мотонейрона, и скелетной мышцей, а главным направлением работы был анализ молекулярных механизмов передачи возбуждения в этой системе. Результаты изучения модуляции эффективности работы нервно-мышечного контакта, проведенного Е.Е. Никольским и его учениками, позволили раскрыть новые способы обеспечения надежности синаптической передачи в физиологических и экстремальных условиях, а также при некоторых патологических состояниях и предложить новые потенциальные лекарственные препараты для преодоления некоторых патологий, в основе которых лежит синаптический дефект.

Ключевые слова: передача возбуждения от мотонейрона к мышце, академик РАН Е.Е. Никольский, квантовая и неквантовая секреция ацетилхолина, пресинаптические рецепторы, кинетика квантового освобождения медиатора

DOI: 10.31857/S1027813322040045

ЕВГЕНИЙ НИКОЛЬСКИЙ – УЧЕНИК И ПОСЛЕДОВАТЕЛЬ ИЗВЕСТНЫХ КАЗАНСКИХ НЕЙРОБИОЛОГОВ

Евгений Евгеньевич Никольский (рис. 1) после окончания Казанского государственного медицинского института, будучи аспирантом и учеником профессоров-нейрофизиологов Ирины Николаевны Волковой и Германа Ивановича Полетаева, одним из первых в Казани создал микроэлектродную установку для проведения электрофизиологических исследований на изолированном нервно-мышечном препарате скелетной мышцы. Он стал продолжателем работ по изучению механизмов передачи информации от мотонейрона к скелетной мышце и участия в этом процессе нейромедиатора ацетилхолина (АХ), которые были начаты в Казани еще в конце 19-го и в начале 20-го веков профессором А.Ф. Самойловым и позднее были развиты член-корр. РАН А.В. Кибяковым. При выполнении кандидатской диссертации уже на новом более высоко технологичном уровне Е. Никольский установил, что в механизме миелинового блока при непрямом низкоча-

стотном раздражении скелетной мышцы принимает участие АХ, выделяющийся из двигательных нервных окончаний. В этой работе впервые было показано, что в основе блока проведения возбуждения с двигательного нерва на скелетную мышцу в условиях длительного низкочастотного раздражения нерва (“феномен утомления” мышцы) лежит нарушение механизма выделения квантов медиатора, а не истощение его запасов в двигательном нервном окончании или снижение чувствительности постсинаптической мембраны к АХ [1].

Синаптический контакт между окончанием аксона мотонейрона и скелетным мышечным волокном позвоночных в дальнейшем стал основным предметом исследований Е.Е. Никольского и его учеников. В одном из своих многочисленных докладов он так говорил о тематике исследований возглавляемой им лабораторией биофизики синаптических процессов: “В области нейробиологических исследований на молекулярном уровне чрезвычайно актуальной является расшифровка тонких механизмов синаптической передачи как на пре-, так и на постсинаптическом уровне, поскольку синаптический контакт представляет собой один из ключевых элементов нервной систе-

* Адресат для корреспонденции: 111420 Россия, Казань, ул. Лобачевского, д. 2/31; e-mail: elbukhara@gmail.com.



Рис. 1. Евгений Евгеньевич Никольский за установкой в лаборатории биофизики синаптических процессов (2015 г.).

мы, и его нормальное функционирование определяют работу всей нервной системы. Тем не менее, существует целый ряд проблем, касающихся работы синаптических образований, решение которых необходимо как в фундаментальном, так и прикладном аспектах. В частности, до конца неясен сам молекулярный процесс и способы модуляции секреции медиаторов, а также особенности их взаимодействия с рецепторными структурами как на пре-, так и на постсинаптической мембране, не определена роль различных систем вторичных посредников в реализации процессов обмена информацией между клетками; не выяснены механизмы развития нервно-мышечных заболеваний, в основе которых лежат синаптические дефекты. Исследование механизмов обеспечения синаптической пластичности является одним из необходимых и перспективных подходов для понимания молекулярной природы процесса проведения возбуждения и принципов организации таких фундаментальных физиологических процессов как управление движением, обучение, память, а также патогенеза ряда заболеваний центральной и периферической нервной системы, создания фармакологических препаратов, избирательно действующих на разные этапы процесса передачи информации в синапсе”.

ПРЕСИНАПТИЧЕСКИЕ АЦЕТИЛХОЛИНОВЫЕ АУТОРЕЦЕПТОРЫ, ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ РАЗНЫХ РЕЦЕПТОРНЫХ СИСТЕМ И МОДУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ НЕЙРОМЕДИАТОРА

Вопрос о модулирующем синаптическую передачу действии эндогенного АХ, выделяющегося из аксона мотонейрона, и его экзогенных аналогов посредством активации ауторецепторов стал наиболее активно разрабатываемым в исследованиях школы Е.Е. Никольского. Одним из первых его учеников, и впоследствии ставшим крупным специалистом-нейрофизиологом, Рашидом Гиниатуллиним было установлено, что активация пресинаптических никотиновых ауторецепторов может угнетать процесс секреции самого нейромедиатора по механизму “отрицательной обратной связи” [2]. АХ, выделяющийся из холинергических нервных окончаний, способен взаимодействовать с пресинаптическими никотиновыми и мускариновыми холинорецепторами, реализуя “петлю” обратной связи, обуславливающую в дальнейшем изменение интенсивности секреции медиатора (рис. 2). Оказалось, что и другие рецепторные системы, такие как пуриnergическая, ГАМК-ергическая и адренергическая могут взаимодействовать с АХ рецепторами, влияя на параметры нейросекреторного процесса в нервно-мышечных контактах позвоночных [3–5]. Было показано, что активация пресинаптических АХ и пуриновых рецепторов угнетала процесс спонтанной квантовой секреции медиатора из двигательных нервных окончаний, а предварительная активация аденозиновых рецепторов вызывала окклюзию метаболических путей, реализующих пресинаптический эффект холиномиметиков [3].

Поскольку ионы кальция играют ведущую роль в инициации нейросекреторного процесса, не раз поднимался вопрос о том, не связано ли действие нейромедиатора с изменением входа ионов кальция в нервное окончание. Разработанная учеником Е.Е. Никольского Дмитрием Самигуллиным методика загрузки двигательного нервного окончания в нервно-мышечном синапсе кальций-чувствительными флуоресцентными красителями и оценка изменения параметров кальциевого отклика на нервный стимул позволила получить ответ на этот вопрос. Как экзогенный АХ, так и другие специфические никотиновые и мускариновые агонисты, снижали вход ионов кальция в нервное окончание лягушки в ответ на нервный стимул путем активации пресинаптических мускариновых рецепторов М2 подтипа и тубокурарин-чувствительных никотиновых рецепторов. Эффект АХ и его миметиков на кальциевый транзист был опосредован снижением входа ионов кальция в цитоплазму нервных окончаний через потенциал-зависимые кальциевые каналы N-типа,

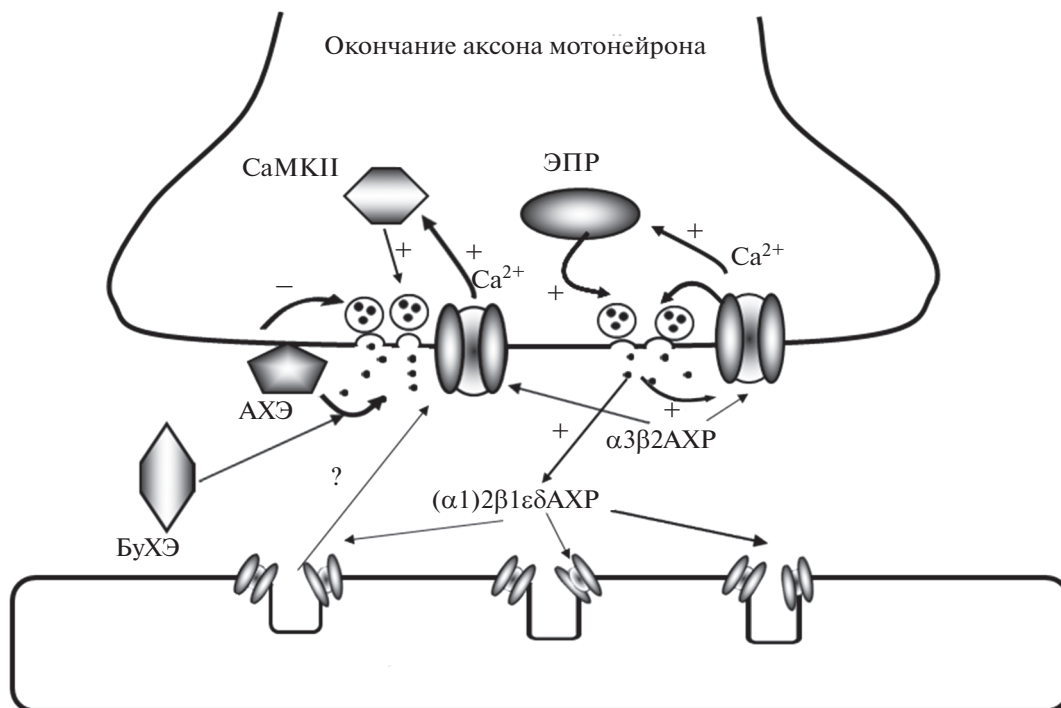


Рис. 2. Схема процессов в синаптическом контакте нервно-мышечного препарата. $\alpha 3 \beta 2 AChR$ – нейрональный никотиновый рецептор на нервном окончании; $(\alpha 1) 2 \beta 1 \epsilon \delta AChR$ – мышечный никотиновый рецептор на постсинаптической мембране; ЭПР – эндоплазматический ретикулум; АХЭ – ацетилхолинэстераза; БуХЭ – бутирилхолинэстераза; Знак “+” указывает на стимулирующее действие; знак “-” указывает на ингибирующее действие, знак “?” указывает на неизвестный фактор, выделяющийся из мышечного волокна, участвующий в реализации пресинаптической гомеостатической пластичности.

что в свою очередь приводило к снижению уровня секреции нейромедиатора. Таким образом формировалась “петля” отрицательной обратной связи, участвующая в модуляции эффективности работы холинергического синапса [6, 7].

Результаты последних исследований, проведенных на нервно-мышечных контактах мышцы, и уже, к сожалению, без участия Е.Е. Никольского показали, что в отличие от синапсов лягушки, у теплокровных активация никотиновых холинорецепторов, приводящая к снижению интенсивности квантовой секреции АХ, не сопровождалась уменьшением амплитуды кальциевого сигнала в аксоплазме. Это может указывать на разные механизмы, обеспечивающие модуляцию квантовой секреции АХ и кальциевую сигнализацию в нервных окончаниях теплокровных, опосредованные холинергическими ауторецепторами [8].

В последние годы исследования ученицы Е. Никольского Ирины Ковязиной выявили вклад мускариновых рецепторов разных подтипов в регуляцию нервно-мышечной передачи, их взаимодействие с калиевыми и кальциевыми ионными каналами разных типов. Показано снижение секреции АХ при активации М3 типа мускариновых холинорецепторов, опосредованное увеличением продук-

ции оксида азота и нарушением метаболизма фосфолипидов сарколеммы. Кроме того, выявлено участие G-белок управляемых K^+ каналов в регуляции секреции АХ в синапсах лягушки и мышцы, а также показано, что мускариновые рецепторы М2 типа взаимодействуют с потенциал-зависимыми кальциевыми каналами L-типа [9].

Описанные выше результаты работы Е.Е. Никольского и его учеников показывают, что механизмы регуляции секреции АХ из двигательных нервных окончаний при активации пресинаптических ауторецепторов как никотинового, так и мускаринового типов, а также взаимодействия этих рецепторов с другими рецепторными системами эффективно обеспечивают формирование пластических свойств контакта между мотонейроном и скелетной мышцей.

В связи с получением множества экспериментальных данных о механизмах контроля освобождения медиатора АХ, связанных с активацией ауторецепторов, важно было выяснить, синтезируются ли эти рецепторы в перикарионе и транспортируются в нервное окончание аксоцитом или их образование происходит *in situ*. В ходе проведенных исследований в лаборатории Е.Е. Никольского впервые было показано наличие рибосомных белков в

терминальных отделах двигательного нервного окончания, что свидетельствует о существовании в них белок-синтезирующего аппарата. Установлено, что в терминальной части двигательного нервного окончания, где реализуется процесс секреции нейромедиатора, происходит локальный синтез белка SNAP25, входящего в состав комплекса белков SNARE, а также деградация мРНК SNAP25. Интенсивность этих процессов влияет на уровень квантового выделения медиатора, что доказывает “компаратментную” модель, согласно которой белки “машины экзоцитоза” синтезируются *de novo* и разрушаются в непосредственной близости от тех отделов терминали, где выполняется их основная функция [10]. Локализация аппарата синтеза белков, участвующих в реализации секреторного процесса, в непосредственной близости от активных зон освобождения АХ объясняет высокую надежность и пластичность синаптической передачи возбуждения при физиологическом уровне ритмической активности нервно-мышечного синапса.

КИНЕТИКА КВАНТОВОГО ОСВОБОЖДЕНИЯ АЦЕТИЛХОЛИНА В НЕРВНО-МЫШЕЧНОМ КОНТАКТЕ – ОДИН ИЗ ВАЖНЫХ ФАКТОРОВ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПЛАСТИЧНОСТИ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ

Одной из значимых и интересных проблем регуляции эффективности системы “мотонейрон-скелетная мышца”, в которой Е.Е. Никольский и его ученики практически стали “пионерами”, является анализ изменения временных параметров нейросекреторного процесса при действии различных физиологически активных соединений. Освобождение медиатора в нервно-мышечном соединении в ответ на каждый нервный импульс, осуществляемое в отдельных активных зонах пресинаптической мембраны, не происходит одновременно из-за протяженности терминали (у холоднокровных) и из-за разветвленности нервной терминали (у теплокровных) вследствие низкой скорости проведения возбуждения по ним, а также благодаря колебаниям вероятности срабатывания каждой отдельной активной зоны секреции, о чем свидетельствует существенный разброс величин истинной синаптической задержки одноквантовых постсинаптических ответов. Как показали наши исследования с помощью методов математического моделирования, временной ход вызванного квантового освобождения АХ (или кинетика секреции), наряду с величиной квантового состава и чувствительностью рецепторно-канальных комплексов на постсинаптической мембране, является фактором, определяющим амплитудно-временные параметры постсинаптического ответа,

и поэтому вносит вклад в обеспечение надежности синаптической передачи [11]. Учеником Е.Е. Никольского Робертом Гайнуловым был разработан метод “последовательного вычитания” для оценки временного хода освобождения квантов, формирующих многоквантовый ток концевой пластинки. Было установлено, что при физиологическом уровне освобождения медиатора в условиях нормальной ионной среды в ответ на однократное раздражение двигательного нерва кванты АХ выделяются несинхронно, и это проявляется в асимметричном характере распределения латентных периодов одноквантовых ответов, входящих в состав полноквантового сигнала [12]. При исследовании влияния физиологически активных соединений на временной ход секреции квантов установлено, что негидролизуемый аналог АХ – карбахолин, угнетающий синаптическую передачу, помимо влияния на квантовый состав тока концевой пластинки изменял кинетику освобождения квантов, приводя к увеличению асинхронности их выделения [13]. Норадреналин, который, напротив, относится к веществам, облегчающим проведение возбуждения от нерва к мышце, вызывал синхронизацию освобождения квантов, причем без выраженного влияния на количество освобождаемых квантов [5]. В ходе этих исследований была впервые установлена последовательность внутриклеточных событий, происходящих после активации норадреналином пресинаптических β_1 -адренорецепторов, включающая в себя активацию аденилатциклазы, повышение внутриклеточного уровня цАМФ, активацию протеинкиназы А и фосфорилирование синаптических белков, приводящее к ускорению экзоцитоза содержимого синаптических везикул и, вследствие этого, синхронизирующее освобождение квантов медиатора (рис. 3). [14]. При этом оказалось, что синхронизирующее действие норадреналина приводило к возрастанию амплитуды многоквантового тока концевой пластинки в “утомленном” при длительной стимуляции нервно-мышечном препарате и может объяснять известный феномен Орбели-Гинецинского. Вывод о том, что для обеспечения пластичности синаптической передачи существенное значение имеет кинетика процесса выделения квантов медиатора, изменение которой при различных физиологических состояниях синапса оказывает влияние на амплитудно-временные параметры постсинаптического ответа, был высоко оценен в ведущем английском журнале Королевского Физиологического общества [15] в 1999 г. и включен в перечень основных достижений РАН в 2002 г.

Последующие исследования показали, что повышение концентрации ионов кальция в среде

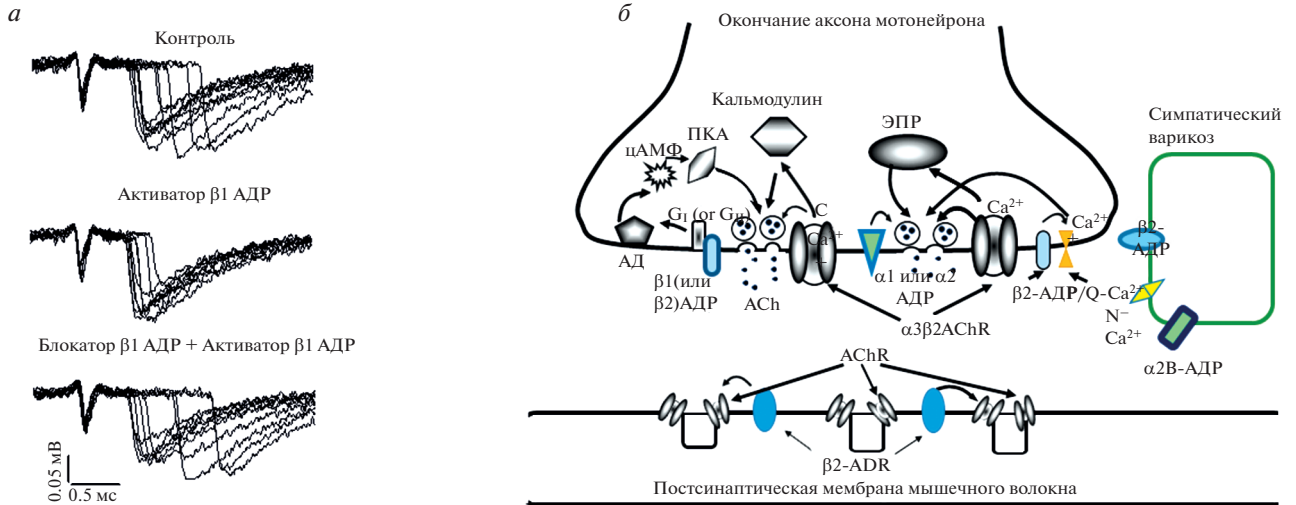


Рис. 3. Синхронизация выделения отдельных квантов ацетилхолина при активации адренорецепторов (а) и схема процессов в синаптическом контакте при действии катехоламинов, выделяющихся из близко расположенных симпатических варикозов (б).

приводило к синхронизации выделения квантов, освобождающихся в ответ на нервный импульс. Разный характер зависимости изменения количества освобождаемых квантов и временных параметров секреции от концентрации ионов кальция подтвердил ранее высказанное нами предположение о различиях механизмов, принимающих участие в регуляции количества выделившихся квантов и времени их освобождения [16]. При этом внутриклеточные кальциевые буферы, имеющие быструю кинетику связывания с кальцием и не влияющие эффективно на квантовый состав постсинаптического ответа, обеспечивали синхронизацию процесса освобождения квантов медиатора, которая зависит от таких свойств буферных систем, как их мобильность и насыщаемость кальцием [17].

Полученные данные о влиянии физиологически активных веществ на кинетику освобождения квантов, которое приводит к изменению амплитудно-временных параметров многоквантового постсинаптического ответа, могут служить основанием для целенаправленного поиска и синтеза лекарственных препаратов, преимущественно действующих на временные параметры освобождения квантов и, таким образом, способных регулировать нервно-мышечную передачу, повышая или снижая ее эффективность.

НЕКВАНТОВАЯ СЕКРЕЦИЯ АЦЕТИЛХОЛИНА В НЕРВНО-МЫШЕЧНОМ СИНАПСЕ

Одной из признанных мировым научным сообществом заслуг Е.Е. Никольского и его школы является существенный вклад в исследование и установление молекулярных механизмов неквантовой секреции АХ из двигательных нервных окончаний теплокровных. Совместно с проф. Франтишекком Выскочилем из Института физиологии АН Чехии Е.Е. Никольский был в первых рядах исследователей в мире, которые занимались изучением механизмов и физиологической роли неквантового освобождения АХ [18]. Ученики Е.Е. Никольского: Вячеслав Воронин, Татьяна Оранская, Артем Маломуж установили, что неквантовая секреция медиатора не является простой “утечкой” АХ из нервного окончания, а есть активный процесс, имеющий свои особенные зависимости от ионного содержания внеклеточной среды, а также иные параметры восстановления после денервации синапса [20]. Оказалось, что неквантовая секреция АХ зависима от наличия в нервно-мышечном контакте нейропептида N-ацетиласпартилглутамата — источника глутамата, который играет ключевую роль в снижении интенсивности неквантовой секреции АХ, активируя глутаматные рецепторы и обеспечивая повышение синтеза молекул оксида азота (рис. 4). В этих исследованиях впервые был установлен факт вовлечения мускариновых холинорецепторов и глутаматных NMDA-рецепторов в регуляцию неквантовой секреции АХ из двигательных нервных окончаний [21]. В обоих случаях механизм регуля-

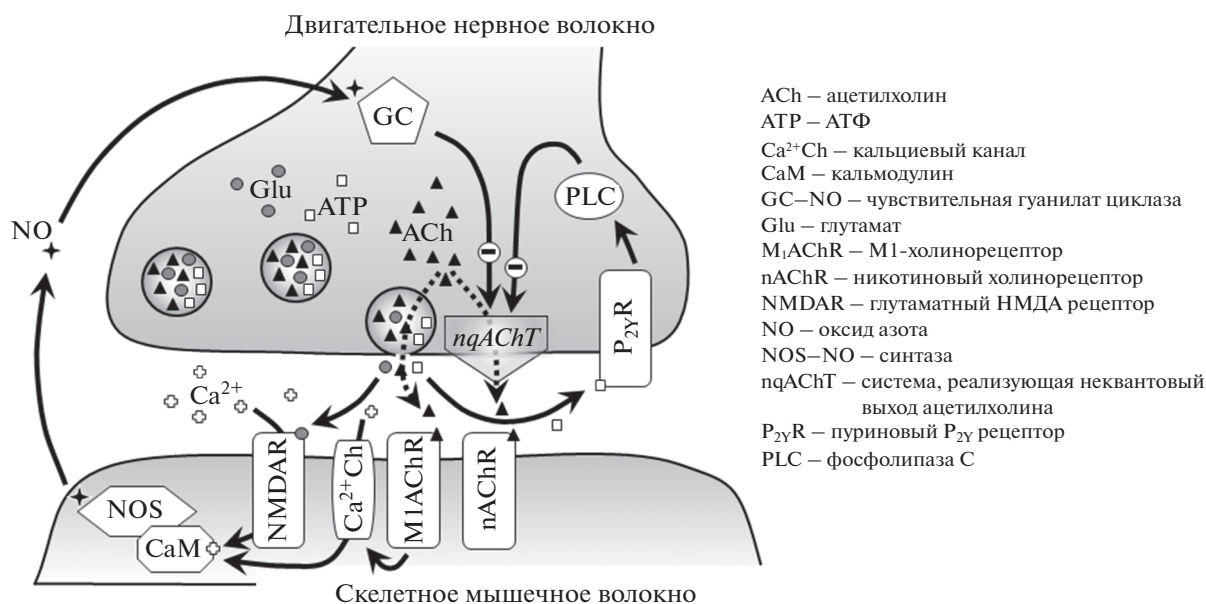


Рис. 4. Регуляция неквантового выделения ацетилхолина в нервно-мышечном синапсе. АХ выделяется (пунктирные стрелки) из нервного окончания не только из везикул, но и непосредственно из цитоплазмы посредством работы транспортера (это либо везикулярный транспортер ацетилхолина, оказавшийся после экзоцитоза синаптической везикулы в плазматической мембране, либо система холина высокого родства, способная выкачивать медиатор во внеклеточное пространство). В регуляции неквантовой секреции АХ могут участвовать: АТФ; глутамат; ацетилхолин через активацию постсинаптических мускариновых метаботропных M1 холинорецепторов.



Рис. 5. Вручение Е.Е. Никольскому медали им. Я. Пуркинье в Академии наук Чехии за цикл работ по изучению молекулярных механизмов неквантовой секреции. Прага, 1995 г.

ции реализуется посредством кальций-зависимого усиления синтеза молекул оксида азота в мышечном волокне и их ретроградным действием на гуанилатциклазу нервного окончания, регулируемую процесс неквантового выделения АХ [22]. За циклы работы по анализу неквантовой секреции АХ Е.Е. Никольский был награжден в 1993 г. медалью им. Й. Главки, а в 1995 г. им. Я. Пуркинэ Чешской Академии наук (рис. 5).

Поскольку АХ “неквантового происхождения” рассматривается как один из факторов нейротрофического контроля скелетной мышцы, то есть основания полагать, что выявленные механизмы регуляции неквантовой секреции медиатора позволят глубже понять принципы функционирования мионеврального синапса не только в физиологических условиях, но и при развитии разных форм нервно-мышечной патологии.

НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЙ СИНАПС В ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

В исследованиях школы Е. Никольского значительное внимание уделялось изучению особенностей работы системы “мотонейрон-синапс-скелетная мышца” в условиях, отличающихся от физиологических и близких к экстремальным. Так было установлено, что снижение парциального напряжения кислорода, т.е. гипоксия, приводило к увеличению интенсивности спонтанной квантовой секреции нейромедиатора и возрастанию неквантового выхода АХ, при этом, повышение парциального напряжения кислорода — гипероксия — не вызывала изменения спонтанной квантовой секреции нейромедиатора [23].

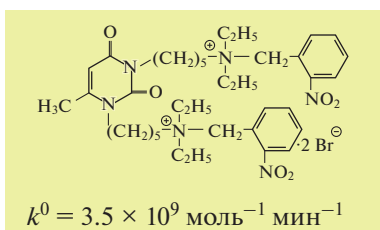
Одним из неблагоприятных и экстремальных факторов, действующих на человека в космосе, является невесомость. Негативное действие невесомости особенно ярко проявляется в нарушении функции опорно-двигательного аппарата: снижаются сила и выносливость мышц, изменяются строение и свойства костей, нарушается работа систем, ответственных за построение движений — развивается патологическое состояние, которое называется гипогравитационным двигательным синдромом (ГДС). В ближайшем будущем успех длительных межпланетных полетов в значительной степени будет определяться достижениями в изучении патогенеза ГДС на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях и разработкой на этом фундаментальном базисе эффективных методов его профилактики и терапии. В результате совместных исследований лаборатории биофизики синаптических процессов Казанского института биофизики и биохимии ФИЦ КазНЦ РАН под

руководством Е.Е. Никольского, Института медико-биологических проблем РАН и Казанского государственного медицинского университета установлено, что в условиях моделирования последствий гипогравитации на Земле одним из факторов, приводящих к изменениям в скелетных мышцах, является демиелинизация нервных волокон спинного мозга и периферических нервов. Проведенное изучение спинного мозга мышцей, находившихся в условиях реальной невесомости, подтвердило наш вывод, о том, что важную роль в патогенезе ГДС играет нейрогенный компонент. Установлено, что у мышей после 30-суточного космического полета на биоспутнике БИОН-М1 в центральной нервной системе также развиваются процессы демиелинизации, проявляющиеся в уменьшении средней толщины миелиновых оболочек двигательных и чувствительных аксонов проводящих путей и уменьшение в спинном мозге количества предшественников (Кгох24-позитивных) и зрелых (OSP-позитивных) миелинообразующих клеток. В научном сообществе признано, что результаты исследований механизмов развития ГДС школы Е.Е. Никольского внесли значимый вклад в исследования в области космической медицины и физиологии [24–26].

Нервно-мышечные синапсы непосредственно вовлечены в важные жизненные процессы дыхания и локомоции. При патологических состояниях, таких как миастения и врожденные миастенические синдромы, нарушается процесс передачи возбуждения через синапсы вследствие снижения числа активных АХ рецепторов на мембране мышечного волокна. Препараты, используемые для кратковременной симптоматической терапии этих патологических состояний, вызывают частичное ингибирование фермента ацетилхолинэстеразы (АХЭ), увеличивая таким образом количество нейромедиатора АХ в синаптической щели. Повышение времени жизни молекул АХ компенсирует уменьшение числа мышечных АХ рецепторов, предотвращая мышечную слабость. Под руководством Е.Е. Никольского в Казанском институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН был создан и до сих пор работает Международный научно-инновационный центр нейрохимии и фармакологии, одной из задач которого является разработка новых анти-АХЭ препаратов для преодоления синаптических дефектов. В ходе работы этого центра, ныне возглавляемого учеником Е.Е. Никольского Константином Петровым, синтезированы новые ингибиторы АХЭ — алкиламмониевые производные 6-метилурацила, один из представителей, которых обладает высокой специфичностью по отношению к ферменту в области синапса и действует су-

Алкиламмониевые производные 6-метилурацила органоспецифические ингибиторы ацетилхолинэстеразы – потенциальные лекарственные средства лечения миастении Гравис и других синдромов патологической мышечной слабости

Представитель алкиламмониевых производных 6-метилурацила – соединение № 547



Скрининг соединений данного класса по способности ингибировать ацетилхолинэстеразу разных органов выявил вещества, которые в концентрациях, облегчающих синаптическую передачу возбуждения в нервно-мышечном синапсе, не оказывают побочных эффектов, связанных с влиянием на ацетилхолинэстеразу сердца и гладкой мускулатуры




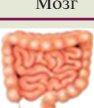
Орган	K_i (547)	K_i (прозерин)
 Мышцы	15 нМ	5 мкМ
 Сердце	360000 нМ	7 мкМ
 Мозг	450000 нМ	9 мкМ
 Кишечник	430000 нМ	5 мкМ

Рис. 6. Сопоставление констант ингибирования ацетилхолинэстеразы вновь синтезированным представителем алкиламмониевых производных метилурацила и классического ингибитора прозерина на препаратах тканей разных органов.



Рис. 7. Мемориальная доска академика РАН Е.Е. Никольского, открытая 21 июня 2022 г. на здании ФИЦ КазНЦ РАН.

значительно более длительное время по сравнению с используемыми в клинике ингибиторами. Это соединение более эффективно снижает проявления мышечной слабости и не вызывает побочного действия на фермент гладкой мускулатуры мочевого пузыря животных и человека (рис. 6). Полученные данные позволили рекомендовать новое алкиламмониевое производное 6-метилурацила как перспективное для дальнейших исследований в качестве потенциального лекарственного средства, предназначенного для лечения миастении Гравис и миастенических синдромов [27–31].

Синапсы химического типа, к которым относятся контакты между мотонейронами и скелетными мышцами – ключевые структурно-функциональные элементы периферической нервной системы, характеризующиеся высокой степенью надежности передачи информации, которая обеспечивается пластичностью всех этапов синаптического процесса. Исследование механизмов реализации синаптической пластичности является одним из перспективных подходов для понимания молекулярной природы процесса проведения возбуждения и принципов организации таких фундаментальных физиологических процессов как двигательная и дыхательная активность, патогенез многих заболеваний периферической нервной системы и

создания фармакологических препаратов, избирательно действующих на разные этапы процесса передачи информации в синапсе. Поэтому результаты исследований Е.Е. Никольского и его учеников высоко оценены как мировой, так и отечественной научной общественностью.

В апреле 2022 г. исполнилось 75 лет со дня рождения Евгения Евгеньевича Никольского. В честь этого события на здании Казанского института биохимии и биофизики ФИЦ КазНЦ РАН была торжественно открыта мемориальная доска (рис. 7). Лаборатория биофизики синаптических процессов, которую Е.Е. Никольский создал в этом институте более 20 лет назад, официально стала носить имя академика РАН Евгения Евгеньевича Никольского.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает благодарность к.б.н. А.И. Малому-жу за помощь в подготовке иллюстраций.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследования, описанные в разделе “Пресинаптические ацетилхолиновые ауторецепторы, взаимодействие разных рецепторных систем и модуляция секреции нейромедиатора”, поддержаны Российским Научным Фондом (проект № 18-15-00046), изучение механизмов гипогравитационного синдрома проводилось при поддержке Государственного задания ФИЦ КазНЦ РАН.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Автор заявляет, что у него нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Никольский Е.Е., Поletaев Г.И. // *Нейрофизиол.* 1977. Т. 9. № 1. С. 78–85.
2. Никольский Е.Е., Гиниатуллин Р.А. // *Бюл. экс. биол. и мед.* 1979. Т. 87. № 2. С. 171–174.
3. Shakirzyanova A., Bukharaeva E., Nikolsky E., Giniatullin R. // *Eur. J. Neurosci.* 2006. V. 24. P. 105–115.
4. Tsentsevitsky A., Nurullin L., Nikolsky E., Malomouzh A. // *J. Neurosci. Res.* 2017. V. 95. 1. P. 1391–1401.
5. Bukharaeva E., Kim K., Moravec J., Nikolsky E., Vyskocil F. // *J. Physiol.* 1999. V. 517. P. 1469–7793.
6. Khaziev E., Samigullin D., Zhilyakov N., Fatikhov N., Bukharaeva E., Verkhatsky A., Nikolsky E. // *Front. Physiol.* 2016. V. 12. № 7. P. 621.
7. Samigullin D., Fatikhov N., Khaziev E., Skorinkin A., Nikolsky E., Bukharaeva E. // *Front. Synap. Neurosci.* 2015. № 6. P. 29.
8. Zhilyakov N., Arkhipov A., Malomouzh A., Samigullin D. // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. P. 9031.
9. Tsentsevitsky A.N., Petrov A.M. // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2021. <https://doi.org/10.1007/s10571-021-01152-w>
10. Islamov R., Samigullin D., Rizvanov A., Bondarenko N., Nikolskiy E.E. // *Dok. Biochem. Biophys.* 2015. V. 464. P. 272–274.
11. Nikolsky E., Vyskocil F., Bukharaeva E., Samigullin D., Magazanik L. // *J. Physiol.* 2004. V. 560. P. 77–88.
12. Gainulov R., Bukharaeva E., Nikolsky E.E. // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2002. V.32. P. 613–616.
13. Samigullin D., Bukharaeva E.A., Nikolsky E.E., Adámek S., Vyskocil F. // *Physiol. Res.* 2003. V. 52. P. 475–480.
14. Bukharaeva E., Samigullin D., Nikolsky E., Vyskocil F. // *J. Physiol.* 2002. V. 538. P. 837–848.
15. Parnas I., Parnas H. // *J. Physiol.* 1999. V. 517. P. 629.
16. Bukharaeva E.A., Samigullin D., Nikolsky E.E., Magazanik L.G. // *J. Neurochem.* 2007. V. 100. P. 939–949.
17. Samigullin D., Fatikhov N., Khaziev E., Skorinkin A., Nikolsky E., Bukharaeva E. // *Front. Synaptic Neurosci.* 2015. V. 6. P. 29. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2014.00029>
18. Vyskocil F., Nikolsky E., Edwards C. // *Neuroscie.* 1983. V. 9. P. 429–435.
19. Vyskocil F., Malomouzh A.I., Nikolsky E.E. // *Physiol. Res.* 2009. V. 58. № 6. P. 763–784. <https://doi.org/10.33549/physiolres.93186520059289>
20. Vyskocil F., Malomouzh A.I., Nikolsky E.E. // *Physiol. Res.* 2009. V. 58. P. 763–784.
21. Malomouzh A.I., Mukhtarov M.R., Nikolsky E.E., Vyskocil F., Lieberman E.M., Urazaev A.K. // *J. Neurochem.* 2003. V. 85. P. 206–213.
22. Mukhtarov M.R., Urazaev A.K., Nikolsky E.E., Vyskocil F. // *Eur. J. Neurosci.* 2000. V. 12. P. 980–986.
23. Bukharaeva E., Salakhutdinov R., Vyskocil F., Nikolsky E. // *Physiol. Res.* 2005. V. 54. P. 251–255.
24. Islamov R., Gusev O., Tanabe A., Terada M., Tyapkina O., Petrov K., Rizvanov A., Kozlovskaya I., Nikolskiy E., Grigoriev A. // *Acta Astronautica.* 2016. V. 122. P. 231–236.
25. Тяпкина О.В., Резвяков П.Н., Нуруллин Л.Ф., Петров К.А., Никольский Е.Е., Исламов Р.Р. // *Гены & клетки.* 2016. Т. XI. № 3. С. 1–4.
26. Пovyшева Т.В., Резвяков П.Н., Шаймарданова Г.Ф., Никольский Е.Е., Исламов Р.Р., Чельшев Ю.А., Григорьев А.И. // *Докл. Акад. наук.* 2016. Т. 469. № 6. С. 756–759.
27. Petrov K.A., Kovyazina I.V., Zobov V.V., Bukharaeva E.A., Nikolsky E.E., Vyskocil F. // *Physiol. Research.* 2006. V. 55. P. 585–589.
28. Kharlamova A.D., Lushchekina S.V., Petrov K.A., Kots E.D., Nachon F., Villard-Wandhammer M., Zueva I., Krejci E., Reznik V., Zobov V.V., Nikolsky E.E., Masson P. // *Biochem. J.* 2016. V. 473. P. 1225–1236.
29. Petrov K., Zueva I., Kovyazina I., Sedov I., Lushchekina S., Kharlamova A., Lenina O., Koshkin S., Shtyrlin Y., Nikolsky E., Masson P. // *Neuropharmacol.* 2018. V. 131. P. 304–315.

30. *Petrov K.A., Nikolsky E.E., Masson P. // Front. Pharmacol.* 2018. V. 9. P. 766.
31. *Petrov K., Kharlamova A., Lenina O., Nurtdinov A., Sitykova M., Ilyin V., Zueva I., Nikolsky E. // Scien. Reports.* 2018. V. 8. № 1. P. 304.

From Motor Neuron to Muscle – Studies by the School of E.E. Nikolsky

E. A. Bukharaeva

Kazan Institute of Biochemistry and Biophysics, Federal Research Center “Kazan Scientific Center of RAS”, Kazan, Russia

The Kazan school of neurobiology, which originated in the 19th century, is famous for its outstanding teachers and students. One of the brightest representatives of this school is Academician of the Russian Academy of Sciences Evgeny Evgenievich Nikolsky. A favorite object of his research was the contact between the end of the axon, emanating from the motoneuron, and the skeletal muscle, and the main direction of work was the analysis of the molecular mechanisms of transmission of excitation in this system. The results of the study of the modulation of the efficiency of the neuromuscular contact, conducted by E.E. Nikolsky and his students, made it possible to discover new ways to ensure the reliability of synaptic transmission under physiological and extreme conditions, as well as in some pathological conditions, and to propose new potential drugs to overcome some pathologies based on a synaptic defect.

Keywords: nerve excitation transmission from a motor neuron to a muscle, Academician of the Russian Academy of Sciences E.E. Nikolsky, quantal and non-quantal secretion of acetylcholine, presynaptic receptors, kinetics of quantal transmitter release

УДК 577

АРМЕН АНУШАВАНОВИЧ ГАЛОЯН И ЕГО НАУЧНАЯ ШКОЛА

© 2022 г. М. И. Агаджанов*

Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, Ереван, Армения

Поступила в редакцию 17.06.2022 г.

После доработки 21.06.2022 г.

Принята к публикации 23.06.2022 г.

А.А. Галоян является выдающимся нейробиологом современности, основателем научной нейрохимической школы. Им открыты нейрогормоны К, С и G, продуцируемые нейросекреторными клетками гипоталамуса, являющиеся специфическими регуляторами коронарного кровообращения. Установленное им наличие некоторых пептидов в предсердиях и поджелудочной железе, стимулирующих высвобождение коронарорасширяющих гормонов из гипоталамуса в кровь нейрогормональным путем, послужило основанием для выдвижения концепции об эндокринном сердце, заложило основы нейроэндокринной кардиологии. В дальнейшем А.А. Галоян развивает новое направление нейробиологии – нейроэндокринную иммунологию. Из нейросекреторных клеток гипоталамуса и нейрогипофиза был изолирован ряд иммуномодуляторов и цитокинов, расшифрована их химическая структура, показаны их уникальные свойства в регуляции некоторых ферментативных систем. В нейросекреторном гипоталамусе открытие нового типа цитокинов, пролином богатых пептидов, изменило взгляды на подходы к пониманию регуляторных механизмов иммунной системы в целом, что позволило А.А. Галояну выдвинуть концепцию о наличии иммунной системы в мозге. А.А. Галоян является основателем и до конца своих дней был главным редактором журнала “Нейрохимия”.

Ключевые слова: научная школа, нейроэндокринное сердце, нейроэндокринная иммунология, мозг как иммунный орган

DOI: 10.31857/S1027813322040021

Головной мозг – система многофункциональная и, в некотором роде, загадочная. Его связь со всеми органами нашего тела настолько глубока и всеобъемлюща, что не перестает удивлять исследователей во все времена. Признанные ученые зачастую сравнивают мозг со Вселенной. Ежегодно новые открытия в области нейронаук выявляют доселе неизвестные механизмы развития тех или иных заболеваний. И в череде великих умов следует отметить имя одного из первопроходцев в этой области, Армена Анушавановича Галояна, который стоял у истоков развития нейрохимии в СССР, а в дальнейшем – в России и Армении. Нет сомнений в том, что А.А. Галоян был выдающимся нейробиологом современности, основателем научной нейрохимической школы, которая оказала и продолжает оказывать существенное влияние на развитие этой области науки (рис. 1).

А.А. Галоян родился 1 мая 1929 года в селе Анушаван Артикского района Армении в семье врача. Школу окончил с золотой медалью, а Ереванский государственный медицинский институт им. М. Гераци – с отличием. В 1956 г в Институте

эволюционной морфологии и экологии животных им. А.Н. Северцова РАН защитил кандидатскую диссертацию под руководством видного физиолога академика Х. Коштоянца. Вернувшись в Армению в Институт биохимии, возглавляемый академиком Г.Х. Бунятыаном, в 35-летнем возрасте защитил докторскую диссертацию. Здесь А.А. Галоян прошел путь от научного сотрудника, руководителя лаборатории, Отдела биохимии нейрогормонов до директора Института биохимии НАН РА (с 1981 по 2007 г.). В 1971 г. он был избран член-корреспондентом, а в 1986 г. – академиком АН Арм ССР.

Интерес проф. А.А. Галояна к физиологически-активным соединениям, продуцируемым нейросекреторными клетками гипоталамо-гипофизарной системы, проявился еще в 60-е годы [1]. Работа началась с изучения тонких механизмов взаимосвязей между гипоталамусом и нейросекреторными гормонами гипоталамических ядер NSO и NPV. В 1962 г. А.А. Галоян открыл нейрогормоны К, С, и G, продуцируемые нейросекреторными клетками гипоталамуса. В 1964 г. были обнаружены нейроспецифические гипоталамические гликопротеины – транспортеры и предшественники нейрогормонов К, С, и G, специфических регу-

* Адресат для корреспонденции: 0025 Армения, Ереван, ул. Корюна, 2, e-mail: maghajanov@gmail.com.



Рис. 1. А.А. Галоян.

ляторов коронарного кровообращения [2]. Таким образом, впервые А.А. Галоян высказал предположение о возможности рассматривать инфаркт миокарда и спастические нарушения сердца как нейроэндокринные заболевания [3].

В 1967 г. А.А. Галояном был описан феномен нейросекреторного гормонообразования предсердий, что послужило основанием для разработки концепции о нейроэндокринном сердце [4, 5]. Наличие пептидэргической системы, локализация нейропептидов в ганглионарных клетках, как и наличие нейросекреции вокруг сердечных капилляров свидетельствует в пользу предсердных нейрональных нейросекреторных клеток, ответственных за продукцию серии нейропептидов, регулирующих деятельность как эндокринных, так и висцеральных органов. А.А. Галоян и соавт. изолировали из предсердий ряд пептидов и белков, которые оказались регуляторами биосинтеза допамина и норадреналина в предсердиях [2]. Они показали, что нейрогормон С также является мощным регулятором биосинтеза норадреналина и адреналина в мозге [3]. Оказалось также, что некоторые пептиды предсердий и поджелудочной железы стимулируют высвобождение коронарорасширяющих гормонов из гипоталамуса в кровь нейрогормональным путем [6]. Этим были обоснованы новые принципы регуляции коронарного кровообращения гипоталамическими гормонами, установлена обратная связь между гипоталамусом, сердцем и поджелудочной железой, выдвинута важная концепция о нейроэндокринном сердце, заложены основы молекулярной эндокринной кардиологии [5, 7].

Профессор Abel Lajtha (New York), директор Исследовательского Нейрохимического институ-

та, основатель и главный редактор журнала “Neurochemical Research” писал так: “Галоян сочетает в своем исследовательском подходе медицину, химию, эндокринологию и иммунологию и является редкостной личностью, одним из очень немногих в наши дни, которые способны быть создателями и новаторами в комплексных областях науки. Завершенные им исследования более чем впечатляют, они представляют собой крупный прорыв в науке. Мы приветствуем истинного лидера, видного члена сообщества по нейронаукам” [8].

Основание А. Галояном нового направления нейроэндокринной кардиологии — открытие нейроэндокринного сердца предшествовало открытию натрийуретического фактора предсердий, сделанному Adolfo de Bold в 1980 г. [9].

На основании проведенных исследований Галояном было высказано предположение о существовании новой функциональной системы: эндокринное сердце — нейросекреторный гипоталамус. В сложную цепь гипоталамической регуляции сердечного кровообращения и сердечно-сосудистой системы в целом оказались вовлеченными инкреторный панкреас и надпочечники, что послужило основанием для развития нового направления науки — нейроэндокринной кардиологии. Профессор Roger Guillemin, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине 1977 г., писал: “А. Галоян был первым из тех, кто отметил роль олигопептидов, синтезируемых гипоталамическими нейросекреторными клетками и выделяющихся в кровь, в регуляции тонуса коронарных сосудов и коронарного кровообращения и в эндокринной функции поджелудочной железы. Он является ученым, впервые предположившим наличие нейроактивных молекул, образующихся в сердце, намного раньше, чем были выявлены и охарактеризованы известные пептиды в предсердиях. И это было в последние 30 лет его жизни в очень сложных личных и политических условиях” [10].

Учитывая исключительную важность открытий А. Галояна в области биологии, их перспективность в плане возможной дальнейшей разработки кардиоактивных лекарственных препаратов, а также высокую оценку их со стороны ведущих мировых специалистов, было принято решение обсудить доклад А. Галояна на заседании Президиума АН СССР. 28 июля 1968 года состоялось заседание, на которое были приглашены ведущие биохимики, физиологи, химики СССР. Был заслушан доклад А. Галояна “Биологически активные вещества гипоталамо-нейрофизарной системы”. Все выступавшие дали самую высокую оценку результатам исследований А. Галояна, указывали на их несомненную научно-практическую значимость. Со слов Президента АН СССР М.В. Келдыша, это “первый раз научный доклад

из республиканской академии... Это крупный интересный шаг, который сделан путем длительной работы” [11]. По итогам обсуждения было принято соответствующее постановление Президиума АН СССР, наметившее пути дальнейшего развития этого направления совместно с ведущими научными центрами СССР.

В начале 90-х годов проф. А. Галоян и соотр. развивают новое важное направление нейробиологии – нейроэндокринную иммунологию. Были выявлены новые типы нейросекреции гипоталамическими нейроэндокринными клетками. Из нейросекреторных клеток гипоталамуса и нейрогипофиза был изолирован ряд иммуномодуляторов и цитокинов, расшифрована их химическая структура [11]. Среди них, тимозин- β_4 (1–39), названный автором С-модулин, который активирует кальций-кальмодулин-зависимые системы (сАМР РДЕ) без участия кальция и кальмодулина, и принимает участие в сокращении гладкой мускулатуры. Тимозин- β_4 (1–39) является уникальным соединением для аллостерической регуляции Ca^{2+} –СаМ-активируемых ферментов. Это открытие сделало очевидным существование альтернативной системы для Ca^{2+} –СаМ белков. В лаборатории д-ра Shively (USA) А. Галоян и соавт. расшифровали первичную структуру белка Т β_4 [12]. Было показано, что в присутствии С-модулина активируется гидролиз сАМР.

В лаборатории А. Галояна впервые выделены из гипоталамических нейросекреторных клеток и в дальнейшем химически идентифицированы цитоплазматические иммунофилин-рецепторные белки иммуносупрессоров [13]. Более того, иммуногистохимически было показано присутствие иммунофилинов в NSO и NPV крыс и лягушек в исключительно высоких концентрациях. Было установлено, что множественные формы иммунофилина, рецептора иммуносупрессоров – FK-506, циклоспорина А, обладают пептидил-пролил-цис-транс изомеразной активностью, связываясь с иммунофилинами, вызывают иммуносупрессию.

Из состава нейросекреторных гранул нейрогипофиза А. Галояну удалось также выделить и химически идентифицировать Тимозин β_1 (или убиквитин), содержащий 74–76 аминокислотных остатков [14]. Этот белок является не только активатором протеолитических ферментов, но и обладает также свойствами гормона. В присутствии определенной концентрации ионов кальция белок прочно связывается с кальмодулином и закрывает путь активирования Са–СаМ-зависимых ферментов кальмодулином.

Открытие нового типа цитокинов, пролином богатых пептидов, состоящих из 10–15 аминокислотных остатков, в нейросекреторном гипоталамусе изменило взгляды на подходы к пониманию регуляторных механизмов иммунной систе-

мы в целом. Полученные данные позволили А. Галояну выдвинуть концепцию о наличии иммунной системы в мозге [15] (рис. 2). Значимость этой концепции заключается в следующем: секретруемые пептиды и цитокины функционируют не только как компоненты эндокринной системы, но и как модуляторы иммунной системы, играя нейропротекторную роль. Один из них, ПБП-1 (Галармин), был обнаружен в иммунокомпетентных клетках крови, в нейросекреторных клетках гипоталамуса, в гранулоцитах костного мозга и в мозге [5, 16, 17]. Было показано, что ПБП-1 обладает активностью цитокинов, стимулирует продукцию TNF α макрофагами и IL-1 α , IL-1 β , IL-2 и IL-6 астроцитами. Он также стимулирует антиген-презентирующую функцию макрофагов, экспрессию и высвобождение факторов роста. ПБП-1 является регулятором как гуморального, так и клеточного иммунитета [35, 36] (рис. 3). Он проявляет выраженную антивирусную и антибактериальную активность (против *Salmonella typhimurium*, *S. choleraesuis*, *S. typhi*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Bacillus anthracis* и др.) [24–26]. Показана его высокая эффективность при нейродегенерации различного генеза (различные модели болезни Альцгеймера) [28, 33, 34], в опытах с неполной перерезкой спинного мозга, травмах различного генеза, краш-синдроме [22, 27, 28, 31, 32]. ПБП-1 обладает также противоопухолевой активностью [18, 19, 28]. Показана роль ПБП-1 в регуляции миелопоеза, дифференциации тимоцитов в эмбриональном и постэмбриональном тимусе, а также на уровне костного мозга, в частности, на образование и дифференциацию стволовых клеток и их предшественников [20, 21]. Эти данные свидетельствуют о необычных свойствах интерлейкинов, которые, как нейрогормоны из гипоталамуса, поступают в нейрогипофиз – кровь. Выяснение нейросекреции иммуномодуляторов и цитокинов NSO и NPV гипоталамуса открывает новую страницу в иммунологии. Выдвинутая А.А. Галояном концепция о мозге как иммунном органе основывается на способности ПБП-1 защищать нейроны мозга при нейродегенерации. И, как считает проф. А.А. Галоян, особенно важно, что сигнальные молекулы иммунной системы мозга из гипоталамических ядер (NSO и NPV) могут выполнять защитную роль в отношении нейронов внутри самого мозга.

Таким образом, все указанные данные свидетельствуют о наличии нейроэндокринной иммунной системы мозга. Иначе говоря, мозг обладает собственной иммунной системой [36].

По мнению проф. А.А. Галояна, ПБП-1 в дальнейшем может быть рекомендован при лечении иммунодефицитных состояний и различных инфекционных заболеваний, в особенности сибирской язвы [30].

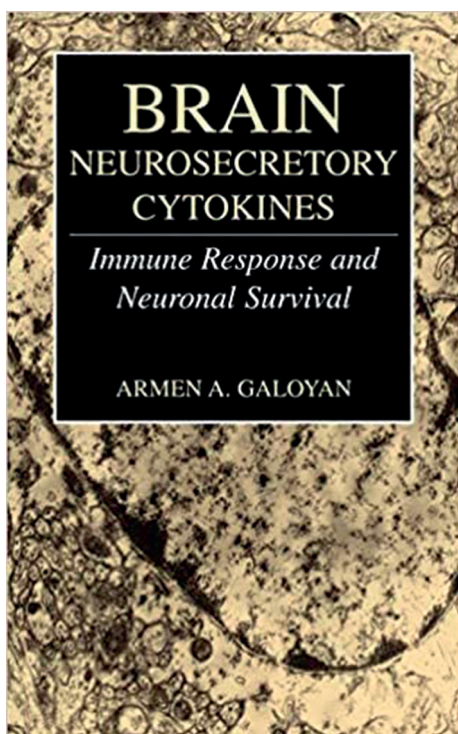


Рис. 2. Обложка книги Galoyan A.A. Brain Neurosecretory Cytokines: Immune Response and Neuronal Survival.

Полученные фундаментальные данные о нейросекреции кардиоактивных нейрогормонов гипоталамуса и сердца, а также иммуномодуляторов гипоталамическими нейроэндокринными клетками послужили основанием для выдвижения А.А. Галояном концепции о нейроэндокринной кардиологии и нейроэндокринной иммунологии. Эта концепция получила международное признание и, более того, в крупных научных центрах мира совместно с акад. А. Галояном проводились фундаментальные исследования по изучению метаболического влияния кардиоактивных пептидов и иммуномодуляторов мозга, в том числе на кафедре биохимии и молекулярной биологии медицинского университета Вашингтона, Нейрохимическом центре в Нью Йорке, Медицинском университете в Ванкувере, в Институте физиологической химии в Тюбингене, в Институтах молекулярной биологии и физиологии НАН РА, Ереванском государственном университете, Ереванском государственном медицинском университете, в Институте биохимии им. А.Н. Баха и др.

Учитывая выдающиеся заслуги акад. А. Галояна в развитии молекулярной нейрохимии, нейроэндокринологии и нейроиммунологии, американский журнал "Neurochemical Research" посвятил ему специальный выпуск [37]. По решению Президиума НАН РА и АМН РА Международное

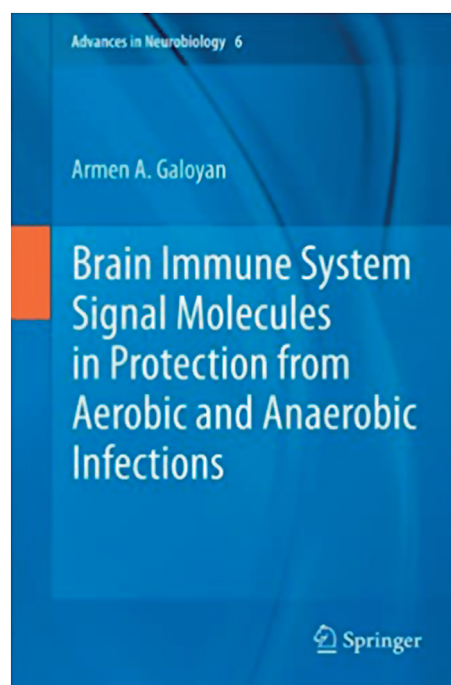


Рис. 3. Обложка книги Galoyan A.A. Brain Immune System Signal Molecules in Protection from Aerobic and Anaerobic Infections.

биохимическое общество совместно с Институтом нейрохимии Нью-Йорка и НАН РА организовали 80-летний юбилей акад. А.А. Галояна. Был выпущен специальный буклет на 3-х языках [10]. В 2008 г. А. Галоян получил предложение быть главным редактором тома "Neuroimmunology" многотомника "Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology" (editor in chief A.Lajtha). В этом томе А.А. Галояном была написана седьмая глава: "The Brain Immune System. Chemistry and Biology of the Signal Molecules" (55 страниц). В этой главе, в частности, А. Галоян выдвигает свою концепцию об иммунной системе мозга.

Академик НАН РА Армен Анушаванович Галоян являлся членом Международной Академии наук (Российская секция), академиком Академии наук Нью Йорка, Академии медицинских наук Армении, почетным Иностранным членом Ученого совета Института биохимии им. А.Н. Баха, почетным профессором педагогического института г. Гюмри, Армянского государственного университета г. Еревана.

Наряду с многолетней научной деятельностью А.А. Галоян проводил большую научно-организационную работу на посту директора Института биохимии им Г.Х. Бунятыана (1981–2006), президента Ассоциации биохимиков Армении, председателя ученого совета Института биохимии НАН РА, основателя и главного редактора журнала

“Нейрохимия”, председателя межведомственного совета по физико-химической биологии (1983–1993), председателя научного совета по проблемам биохимии животных и человека при Президиуме АН СССР (1985–1992), руководителя совместной лаборатории биохимии гормонов института биохимии им. Г.Х. Бунятына НАН РА и Института биохимии им. А.Н. Баха (1994), Председателя медико-биологического научного Совета при отделении естественных наук НАН РА (с 1994), Председателя специализированного защитного Совета по специальности “биохимия, молекулярная биология и генетика” (с 1994). Будучи профессором кафедры биохимии Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци, регулярно проводил лекции по актуальным вопросам биохимии и нейрохимии. Лекции его собирали большие аудитории не только студентов-медиков и других родственных вузов, но и привлекали внимание научных работников. По следам его лекций многие студенты пополняли ряды научных работников, связывали свою жизнь с наукой.

А.А. Галоян внес существенный вклад в развитие нейрохимии и нейробиологии в СССР, а после распада Советского Союза – в России и Армении. Будучи председателем Секции Нейрохимии научного совета по биохимии животных и человека АН СССР, он, вместе с вице-президентом АН СССР Ю.А. Овчинниковым, был организатором ряда международных симпозиумов по химии и биологии пептидов и белков, регулярно проводимых в России совместно с Германией и Арменией. Будучи руководителем Лаборатории биохимии нейрогормонов Института биохимии им. А.Н. Баха в течение почти 30 лет, акад. А. Галоян подготовил высококвалифицированные кадры биохимиков, которые и в настоящее время работают в научно-исследовательских учреждениях РАН.

Неоценим вклад акад. А. Галояна в качестве основателя и главного редактора журнала “Нейрохимия”. Журнал прошел долгий путь с момента его создания и в настоящее время является одним из ведущих рецензируемых журналов, публикующих материалы на высоком современном научном уровне по всем разделам нейрохимии, а также смежных наук – биохимии, молекулярной биологии, биоорганической химии, микробиологии и медицинской биохимии, в которых представлены данные, касающиеся нейрохимии.

Журнал “Нейрохимия” начал издаваться в 1982 году в Армении как совместный орган Академии наук СССР и Академии наук Армянской ССР. С 1984 по 1992 гг. журнал полностью переводился на английский язык и распространялся в зарубежных странах. В сущности, журнал был единственным печатным органом в СССР, отра-

жающим достижения нейрохимической науки в стране и за рубежом. В журнале опубликованы работы многих выдающихся ученых, внесших большой вклад в организацию и координацию исследований в области нейрохимии. В 1995 г. издание журнала было переведено в Москву. Главным редактором журнала был утвержден академик Национальной Академии наук Республики Армения А.А. Галоян, и в этой должности он оставался до конца жизни (до 2012 г.). В 2007 г. было возобновлено издание английской версии журнала “Нейрохимия” под названием “Neurochemical Journal” под эгидой издательств “Наука/Интерпериодика” и “Springer”. Имя А. Галояна навечно внесено в редакционный список журнала в качестве редактора-основателя.

А.А. Галоян внес неоценимый вклад в развитие нейрохимии. Он автор около 600 научных статей, 20 патентов, 3 монографий [32, 33], две из которых на английском языке. Многопрофильна также педагогическая деятельность А.А. Галояна, им подготовлено более 50 кандидатов и докторов наук, некоторые из которых сегодня руководят научными коллективами.

Активная научно-организационная деятельность А. Галояна и сотрудничество с Российским физиологическим обществом им. И.П. Павлова, а также вклад в развитие физиологической науки получили признание этого общества: в 2010 г. ему была вручена высшая награда – медаль И.П. Павлова.

В 2012 году сбылась мечта Армена Анушавановича Галояна: он был избран иностранным членом Российской Академии наук. Однако присутствовать на церемонии вручения диплома ему не было суждено – он скончался 4 октября 2012 г. после тяжелой и продолжительной болезни. В некрологе, напечатанном в журнале “Neurochemical Research”, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине 1977 г. проф. R. Guillemin писал, что имя Армена Галояна было в составе номинаций на соискание Нобелевской премии по физиологии и медицине, по крайней мере, дважды и что его вклад в науку переживет его и расширится в грядущие годы [38].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Внешнее финансирование отсутствует.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Автор заявляет, что у него нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Galoyan A.A. // Pathologie et Biologie. 1961. V. 9. № 5–6. P. 682–686.
2. Galoyan A.A. // DAN Arm SSR. 1964. V. 38. № 5. P. 305–308.
3. Galoyan A.A., Gurvits B.Y., Saribekian G.A., Kirakosova A.S. Eds.: Cehovic G., Robison G. Cyclic Nucleotides and Therapeutic Perspectives Pergamon Press, 1979. p. 165–181.
4. Galoyan A.A., Rostomyan M.A. // Biol. Journal Armenii. 1967. V. 20. № 9. P. 3–7.
5. Галоян А.А. Биохимия новых кардиоактивных гормонов и иммуномодуляторов функциональной системы нейросекреторный гипоталамус – эндокринное сердце. М.: Наука, 1997. 240 с.
6. Galoyan A.A., Grigoryan G.G., Chiflikyan M.D. // Neurochemistry. 1996. V. 13. № 1. P. 17–22.
7. Galoyan A.A. Sechenov Physiol. J. 1992. V. 78. № 4. p. 68–79.
8. Laitha A. // In: Armen Galoyan: Advances in Science, NAN RA, Yerevan, 2009.
9. De Bold A., Borenstein H.B., Veress A., Sonnenberg H. // Life Sci. 1981. V. 28. № 1. P. 89–94.
10. Guillemin R. // Neurochimia. 1998. V. 15. № 4. P. 361–372.
11. Научные достижения акад. Армена Галояна. Изд. НАН РА, 2009. 125 стр.
12. Galoyan A.A., Gurvits B.Ya., Shuvalova L.A., Davis M.T., Shively J.E., Lee T.D. // Neurochem. Res. 1992. V. 17. № 8. P. 773–777.
13. Galoyan A.A., Chailian S.G., Gurvits B.Y., Abrahamian G.E., Alexanian A.R., Parsadonian A.Sh., Lottspeich F. Abstr. of the IXth General Meeting of ESN, Dublin, 1992.
14. Gurvits B.Ya, Galoyan A.A. // Biochemical and Molecular-Biological Aspects of the Brain Immune System. Ed. by A. Galoyan, Yerevan, 2001. P. 159–182.
15. Galoyan A.A. Brain Neurosecretory Cytokines: Immune Response and Neuronal Survival. Kluwer Academic/Plenum publishers, 2004. 188 p.
16. Markossian K.A., Gurvits B.Y., Galoyan A.A. // Neurokhimiya. 1999. V. 16. № 1. p. 22–25.
17. Galoyan A.A., Aprikian V.S., Markossian K.A., Gurvits B.Y. // Neurokhimiya. 1998. V. 15. № 2. P. 360–372.
18. Galoyan K.A., Shully S.P., Galoyan A.A. // Neurochem. Res. 2009. V. 34. № 2. P. 379–385.
19. Galoyan K.A., Shully S.P., McNamara G., Flunn P., Galoyan A.A. // Neurochem Res. 2009, V. 34. № 12. P. 2117–2121.
20. Besirganyan K.V., Davtyan T.K., Galoyan A.A. // Neurokhimia. 2008. V. 25. № 4. P. 301–305.
21. Galoyan A.A., Besirganyan K.V., Davtyan T.K. // International Scientific Practical Conference on Perspectives of Hematology and Transfusiology Development Dedicated to the 75th Anniversary of Establishment of Hematology Center Yeolyan, 2008.
22. Abrahamyan S.S., Sarkissian J.S., Meliksetyan I.B., Galoyan A.A. // Neurochem. Res. 2004. V. 29. № 4. P. 695–708.
23. Galoyan A.A., Korochkin L.I., Rybalkina E.J., Pavlova G.V., Saburina I.N., Zarski E.I., Galoyan N.A., Davtyan T.K., Bezirganyan K.B., Revishchin A.V. // Cell Transplantation. 2008. V. 17. № 9. P. 1061–1066.
24. Aprikian V.S., Galoyan A.A. // Neurokhimiya. 2000. V. 17. № 1. P. 60–63.
25. Aprikian V.S., Galoyan A.A. // Med. Sci. of Armenia. 1999. V. 31. № 4. P. 29–36.
26. Galoyan A.A., Aprikian V.S. // Neurochem. Res. 2002. V. 27. № 4. P. 305–312.
27. Galoyan A.A., Shakhlov V.A., Aghajyanov M.I., Zilfyan A.V., Vahradyan H.G. // Neurochem. Res. 2004. V. 29. № 7. P. 1349–1357.
28. Yenkovyan K., Safaryan K., Chavushyan Y., Meliksetyan L., Navasaryan G., Sarkissian J., Galoyan A., Aghajyanov M. // Brain Res. Bull. 2011. V. 86. № 3–4. P. 262–271.
29. Simonyan G.M., Nersissian A.K., Simonyan R.M., Babayan M.A., Simonyan M.A., Galoyan A.A. // Neurokhimiya. 2005. V. 22. № 2. P. 125–130.
30. Galoyan A.A., Grigoryan S.I., Badalyan K.V. // Neurochem Res. V. 31. № 6. P. 795–803.
31. Kevorkian G.A., Kanajan A.S., Hayrapetyan H.I., Guevorkian G.A., Marukhyan G.I., Avanesyan A.A., Manukyan I.A., Voskanyan L.N., Galoyan A.A. In.: Biochemical and Molecular-Biological Aspects of the Brain Immune system, Yerevan, 2001. P. 86–94.
32. Sarkissian J.S., Chavushyan V.A., Sulkhanyan R.M., Pogosyan M.R., Grigoryan Y.Kh., Avakyan Z.E., Guevorkyan A.J., Avetisyan Z.A., Galoyan A.A. // Neurokhimia. 2004. V. 21. № 1. P. 15–20.
33. Galoyan A.A., Shakhlov V.A., Aghajyanov M.I., Zilfian A.V., Vahradyan H.G. // Neurochem. Res. 2004. V. 29. № 7. P. 1340–1357.
34. Galoyan A.A., Sarkisian J.S., Chavushyan V.A., Meliksetyan I.B., Avakyan Z.E., Pogosyan M.V., Vahradyan H.G., Mkrtychyan H.H., Abrahamyan D.O. // Alzheimer & Dementia. 2008. № 4. P. 332–334.
35. Galoyan A.A. // Neurochem. Res. 2000. V. 25. № 9/10. P. 1343–1355.
36. Galoyan A.A. Brain Immune System Signal Molecules in Protection from Aerobic and Anaerobic Infections. NY: Springer New York, 2012. 200 p.
37. Lajtha A., Galoyan A., Besedovsky H. Volume Editors. Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology. Neuroimmunology. 3th Edition. Springer Publishers, 2008. 500 p.
38. Guillemin R. // Neurochem. Res. 2012. V. 37. P. 2868–2869.

Armen Anushavanovich Galoyan and His Scientific School**M. I. Aghajyanov***Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Yerevan, Republic of Armenia*

Armen Galoyan is one of the outstanding modern neurobiologists. He discovered neurohormones K, C, and G, which are the specific regulators of the coronary circulation produced by the neurosecretory cells of hypothalamus. He also discovered several peptides in atrium and pancreas, which stimulate release of the coronary dilating hormones from hypothalamus into the blood via hormonal pathway. This served as the basis for the concept of endocrine heart and laid the foundation of the Neuroendocrine Cardiology. Professor Galoyan further developed a new direction of neurobiology – Neuroendocrine Immunology. A number of immunomodulators and cytokines were isolated from the neurosecretory cells of the hypothalamus and neuro-pituitary gland, their chemical structure was deciphered, and their unique regulatory properties were shown. Discovery of a new type of cytokines in the neurosecretory hypothalamus, proline-rich peptides, changed views on understanding the regulatory mechanisms of the immune system as a whole. This allowed A. Galoyan to put forward the concept of the presence of an immune system in the brain. These exceptional contributions resulted in two nominations for Nobel Prize.

Keywords: scientific school, neuroendocrine heart, neuroendocrine immunology, brain as an immune organ

ДВОЙСТВЕННОСТЬ ПРИРОДЫ ЭМОЦИЙ И СТРЕССА: НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

© 2022 г. Е. А. Юматов*

Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина, Москва, Россия

Поступила в редакцию 06.05.2022 г.

После доработки 23.05.2022 г.

Принята к публикации 28.05.2022 г.

В статье рассматривается биологическая природа эмоций и эмоционального стресса. Различные воззрения на биологическую роль и причины возникновения, отрицательных и положительных эмоций представлены в современных теориях эмоций. “Биологическая теория эмоций” П.К. Анохина указывает на ключевую роль эмоций в системной организации целенаправленного поведения и дает общую характеристику развития эмоций на начальном и конечном этапах формирования поведения. Согласно “Информационной теории эмоций” П.В. Симонова, степень выраженности эмоции зависит от биологической или социальной потребности и разности между необходимой информацией, и той которой реально владеет индивидуум для достижения цели. В статье представлена “Динамическая теория эмоций”, характеризующая последовательное развитие положительных, отрицательных эмоций на разных этапах целенаправленного поведения, с учетом изменяющихся соотношений прогнозируемой вероятности и реального достижения результата, а также индивидуальных характерологических черт личности. “Динамическая теория эмоций” наиболее полно раскрывает происхождение, биологическую роль и участие эмоций на разных этапах формирования целенаправленного поведения. Основные теоретические положения “Динамической теории эмоций” подтверждены при комплексном экспериментальном анализе психофизиологического состояния студентов. Учебная деятельность является реальной моделью поведения, отражающей общебиологические закономерности развития эмоций и эмоционального напряжения. Эмоциональный стресс первично формируется в психической деятельности мозга в виде выраженных отрицательных эмоций, возникающих в конфликтных поведенческих ситуациях, при которых субъект длительное время не имеет возможности удовлетворить свою сильную доминирующую потребность. Эмоциональный стресс имеет двойственную природу: одна, из которых имеет биологически отрицательное – патогенетическое влияние на здоровье, другая, – положительное значение для адаптации индивидуумов, самосохранения жизни и эволюционного изменения видов. В нейрохимических проявлениях эмоционального стресса можно видеть два процесса: один, – отрицательный, связанный с развитием патологических проявлений стресса; второй, – положительный, направленный на адаптацию и повышение устойчивости к стрессу.

Ключевые слова: эмоции, эмоциональный стресс, психосоматические заболевания, здоровье, адаптация, эволюция

DOI: 10.31857/S1027813322040227

ВВЕДЕНИЕ

Эмоции представляют собой одну из форм психической деятельности мозга, имеющую огромное биологическое, эволюционное и социальное значение. Они затрагивают все жизненно важные функции организма. Следует различать эмоции, как субъективные состояния, и эмоциональные реакции, возникающие на фоне эмоций, в виде различных соматовегетативных проявлений.

Различные воззрения на биологическую роль и причины возникновения, отрицательных и положительных эмоций представлены в современных теориях эмоций [1–4].

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ ЭМОЦИЙ

Теория функциональных систем, разработанная П.К. Анохиным (1968, 1974), указывает на центральные узловы механизмы формирования целенаправленного поведения (рис. 1) [5].

Вытекающая из теории функциональных систем “Биологическая теория эмоций” дает общую характеристику развития эмоций на различ-

* Адресат для корреспонденции: 125315 Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8; e-mail: eaumatov@mail.ru.

Эмоции в системной организации целенаправленного поведения

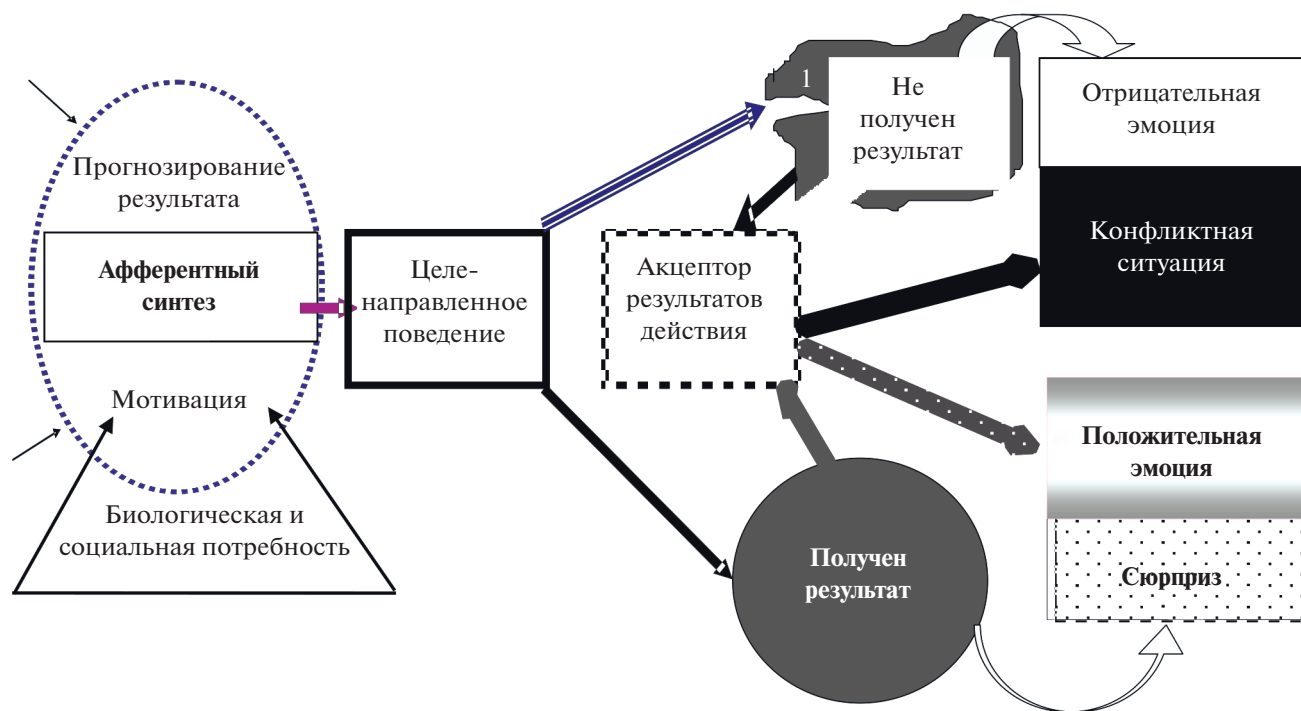


Рис. 1. Схема системной организации целенаправленного поведения (по П.К. Анохину).

ных этапах формирования целенаправленного поведения.

Основное содержание “Биологической теории эмоций” сводится к тому, что неудовлетворенные потребности вызывают появление отрицательных эмоций, а удовлетворение их приводит к возникновению положительных эмоций. Поведение направлено на избегание отрицательных и получение положительных эмоций.

При достижении необходимого результата происходит мгновенная смена знака эмоции, — отрицательная сменяется на положительную эмоцию, являющуюся своего рода “наградой” за удовлетворение насущной потребности.

При несоответствии полученного и ожидаемого результата проявляется “реакция рассогласования”, характеризующаяся ориентировочно-исследовательским рефлексом, сопровождающимся выраженной отрицательной эмоциональной реакцией.

Качественный характер эмоции зависит от специфики мотивации, например, голод, жажда и пр. При возрастании неудовлетворенной потребности специфичность отрицательной эмоции снижается, и она приобретает неспецифический компонент агрессивного характера для любого вида доминирующих мотиваций.

Биологический смысл эмоций заключается в том, что они создают субъективную заинтересо-

ванность человека и животных в достижении необходимого организму результата и связанного с ним удовлетворения социальной или биологической потребности. Для каждого субъекта, существующая в каждый момент эмоция (положительная или отрицательная) является “истиной в последней инстанции”, не подвергающейся никакому сомнению.

Эмоции являются мощными стимулами для выживания и удовлетворения человеком и животными социальных или биологических потребностей [1]. Они позволяют субъективно оценить существующую в организме ту или иную потребность, ее величину, качественный характер. Они дают возможность выделить из одновременно существующих в организме разных потребностей наиболее значимые (биологические или социальные) и направить поведенческую активность индивидуума на удовлетворение ведущей доминантной потребности. В главном своем проявлении эмоции отражают вектор стремления: избежать все, что вредное, и достичь полезное.

Несомненная ценность “Биологической теории эмоций” П.К. Анохина состоит в том, что она указывает на ключевую роль эмоций в организации целенаправленного поведения и дает общую характеристику развития эмоций на начальном и конечном этапе формирования поведения.

В целом, не умаляя значение фундаментальных системных представлений П.К. Анохина об

организации эмоций, можно отметить, что “Биологическая теория эмоций” не учитывает всех факторов и не дает полной “картины” развития эмоций на разных этапах целенаправленного поведения. Об этом свидетельствуют многочисленные примеры: можно видеть, что наличие потребности и соответствующей ей мотивации не всегда сопровождается появлением отрицательных эмоций; а достигнутый поведенческий результат часто не приводит к возникновению положительной эмоции. Во многих поведенческих ситуациях при не достижении поставленной цели не возникает отрицательная эмоция; и, наконец, целенаправленное поведение может проходить при полном отсутствии каких-либо эмоций.

ИНФОРМАЦИОННАЯ ТЕОРИЯ ЭМОЦИЙ

Согласно “Информационной теории эмоций” П.В. Симонова, степень выраженности эмоции зависит от биологической или социальной потребности и разности между необходимой информацией, и той которой реально владеет индивидуум для достижения цели [6–8].

П.В. Симонов пишет: “Эмоция есть отражение мозгом человека и животных какой-либо актуальной потребности (ее качества и величины) и вероятности (возможности) ее удовлетворения, которую мозг оценивает на основе генетического и ранее приобретенного индивидуального опыта” (1981, с. 20).

Отраженная мозгом потребность есть ни что иное, как мотивация, (мотивационное возбуждение), которая является информационным нейрофизиологическим эквивалентом, имеющейся в организме потребности [3, 4]. Тем выше потребность и сильнее связанная с ней мотивация, тем больше при прочих равных условиях будет величина эмоций.

Сила эмоций также будет возрастать при меньшей прогнозируемой вероятности удовлетворения потребности. Наивысшее проявление эмоций будет при малом объеме информации о возможности удовлетворения потребности. Оценку возможной вероятности достижения результата в удовлетворении потребности в каждом поведенческом акте дают человек и животные на основании своего индивидуального опыта.

Эмоциональное возбуждение возникает первично в гипоталамо-лимбико-ретикулярных структурах мозга. Исследованиями П.В. Симонова (1981) выявлена ведущая роль в организации эмоциональных реакций четырех структур головного мозга: передних отделов новой коры полушарий большого мозга, гиппокампа, ядер миндалевидного комплекса и гипоталамуса. Фронтальные отделы новой коры необходимы для вероятностного прогнозирования внешних событий и оценки воз-

можности удовлетворения потребности. Отдельные структуры мозга не являются “центрами” тех или иных эмоций, а только в комплексе взаимодействуя, формируют эмоциональные состояния. [7, 8].

“Информационная теория эмоций” делает акцент на причинах появления отрицательных эмоций на этапе возникновения потребности и не раскрывает всю динамику развития отрицательных и положительных эмоций в процессе осуществления целенаправленного поведенческого акта.

ДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ ЭМОЦИЙ

Проведя глубокий анализ существующих теорий эмоций, мы пришли к выводу, что ни одна из теорий в полной мере не дает ясное представление о формировании эмоций на разных этапах целенаправленного поведения и не учитывает взаимосвязь отрицательных и положительных эмоций в динамике целенаправленного поведения с успешными или неудачными результатами.

Существующие теории эмоций статичны, они не отражают динамику соотношений потребности, мотивации, вероятностного прогнозирования и достижения результата в процессе многократного осуществляющегося целенаправленного поведения.

Опираясь на представления о формировании эмоций, изложенных в “Биологической теории эмоций” и “Информационной теории эмоций”, мы разработали “Динамическую теорию эмоций”, характеризующую развитие эмоций на разных этапах целенаправленном поведении, с учетом изменяющихся соотношений прогнозируемой вероятности и реального достижения результата, а также индивидуальных характерологических черт личности [9].

“Динамическая теория эмоций” рассматривает последовательное развитие эмоций в различных стадиях целенаправленного поведения (по П.К. Анохину), в зависимости от исходного прогнозирования вероятности и реального достижения результата. Биологический знак эмоций (положительный, отрицательный) или отсутствие эмоций на разных стадиях поведения зависят от соотношения прогнозируемой вероятности в достижении цели и результативности в удовлетворении потребности.

Основные стадии целенаправленного поведения (по П.К. Анохину) представлены в рис. 1 и табл. 1.

Рассмотрим случаи возникновения отрицательных и положительных эмоций на разных стадиях целенаправленного поведения в статическом режиме, означая, что указанные соотношения прогнозируемой вероятности достижения цели и

Таблица 1. Возникновение эмоций на разных стадиях целенаправленного поведения при различной прогнозированной возможности и реальности достижения результата (статический режим)

Прогнозируемая вероятность достижения цели	Стадии организации поведения				
	афферентный (субъективный) синтез, вызванный мотивацией	принятие решения, формирование программы действия, аппарата прогнозирования параметров результата ("акцептор результатов действия")	действие	оценка результативности поведенческого акта, характер поведения	
				получен результат	не получен результат
Абсолютная уверенность достижения результата поведения	0	0	0	АПА	РР
Малая вероятность возможности достижения цели	—	—	—	РС, РП ++	0, —
Абсолютная невозможность достижения цели	→ —	—	—		— КС
	↘ ++	++	++		ВРМ ++
Предвосхищение возможности достижения результата	+ — ВР				АБЭ
Нежелание осуществлять поведенческий акт	— —				БП

Обозначения: + – положительная эмоция. — – отрицательная эмоция. 0 – отсутствие эмоций.

РР – реакция рассогласования. РС – реакция сюрприза. РП – рисковое поведение.

ВРМ – воображаемый результат, мечта. КС – конфликтная ситуация, невозможность получения результата.

АПА – автоматизированный поведенческий акт. ВР – виртуальный результат. АБЭ – амбивалентные эмоции.

АБЭ – амбивалентные эмоции. БП – безвольное поведение, лень.

реальной результативности совершенного поведенческого акта остаются неизменными (табл. 1).

При осуществлении целенаправленного поведения могут быть различные варианты соотношения прогнозируемой индивидуумом вероятности достижения цели и результативности совершенного поведенческого акта:

1. Прогнозируемая абсолютная уверенность, т.е. стопроцентная вероятность достижения результата поведения. При этом поведение завершается реальным достижением цели.

2. Прогнозируемая абсолютная уверенность в достижении цели. Однако после поведенческого акта не был достигнут необходимый результат. Имело место ошибочное прогнозирование.

3. Прогнозируемая малая вероятность возможности достижения цели. При этом в целенаправ-

ленном поведении был достигнут необходимый результат.

4. Прогнозируемая малая вероятность возможности достижения цели. В целенаправленном поведении не был достигнут необходимый результат.

5. Прогнозируемая абсолютная невозможность достижения цели. Не может быть достигнут необходимый результат.

6. Прогнозируемое предвосхищение достижения результата при неуверенности в успехе.

7. Прогнозируемая возможность достижения результата при нежелании совершать поведенческий акт.

В зависимости от соотношения прогнозируемой индивидуумом вероятности достижения цели и реальной результативности совершенного поведенческого акта возникают различные эмо-

ции на разных стадиях целенаправленного поведения.

Рассмотрим случаи возникновения отрицательных и положительных эмоций на разных стадиях целенаправленного поведения в статическом режиме, означающем, что указанные соотношения прогнозируемой вероятности достижения цели и реальной результативности совершенного поведенческого акта остаются неизменными (табл. 1).

В случае 1, если при прогнозируемой абсолютной уверенности в достижении цели, поведение завершается получением необходимого результата, то эмоции отсутствуют. Мы назвали этот вид поведения, который не сопровождается эмоциями, — автоматизированным поведенческим актом. В повседневной жизни такие виды поведения происходят наиболее часто и их бесчисленное множество: индивидуум открыл дверь, включил свет, взял ручку, нарезал хлеб и пр. В этих случаях нет никакой биологической необходимости привлекать эмоции в качестве мобилизующего фактора, т.к. ни что не препятствует достижению цели.

Случай 2, в исходном прогнозе была абсолютная уверенность в достижении цели. Однако поведение не привело к необходимому результату. Прогнозирование успеха было ошибочное.

При наличии абсолютной уверенности в успехе на начальных этапах поведение не сопровождается отрицательными эмоциями. Однако в конце при отсутствии ожидаемого результата появится ярко выраженная отрицательная эмоция, которая возникает, как “реакция рассогласования”, при несоответствии полученного результата прогнозируемому результату.

В случае 3, если имеет место неуверенность в успехе и предшествующий опыт человека или животного не позволяет принять решение, гарантирующее достижение необходимого поведенческого результата, то в этом случае на стадии афферентного синтеза присутствует отрицательная эмоция, степень выраженности которой будет зависеть от мотивации и прогнозируемой вероятности достижения результата. Именно этот случай возникновения эмоции представлен в “Информационной теории эмоций” П.В. Симонова [6, 7]. Отрицательная эмоция будет сопровождать весь поведенческий акт до стадии оценки его результата в акцепторе результатов действия.

В благоприятном случае, в ситуации 3, когда параметры достигнутого результата полностью соответствуют ожидаемым результатам действия, возникает положительная эмоция.

Последняя венчает удачный поведенческий акт, только тогда, когда исходно существовала и прогнозировалась малая вероятность достижения приспособительного результата. Чем меньше была надежда на успех, тем более проявится положительная эмоциональная реакция (“восторг”, “сюрприз”)

при неожиданном достижении цели. При этом, чем сильнее отрицательная эмоция на стадии формирования и реализации поведения, тем ярче положительная эмоция в случае успешного завершения поведенческого акта и удовлетворения доминирующей потребности. Это хорошо видно на примере студента сдающего экзамен. До сдачи экзамена сильное эмоциональное волнение, после успешной сдачи восторженная эмоция.

В погоне за положительными эмоциями человек совершает рисковое поведение, при котором намеренно использует ситуацию риска с малой вероятностью достижения результата для того, чтобы в случае успеха получить максимальное положительное эмоциональное вознаграждение. Сильная отрицательная эмоция завершается ярко выраженной положительной эмоцией. Так, например, поступают любители экстремального спорта, заядлые игроки в рулетку, картежники. Однако, как правило, малая вероятность успеха чаще всего приводит к неудаче, которая вызывает выраженные отрицательные эмоции и серьезные последствия.

В последнее время из-за духовной деградации среди молодежи наблюдается пагубное увлечение особо опасными, асоциальными видами рискованного поведения, которые часто заканчиваются гибелью подростков.

Положительные эмоции, возникшие в результате успешного достижения цели, как правило, кратковременные и через определенное время проходят после удовлетворения существовавшей потребности, например, сдачи экзамена. Тем самым эмоциональная сфера будет освобождена для формирования новых эмоций на основе существующих мотиваций и не реализованных потребностей.

В неблагоприятном случае, в ситуации 4, когда при исходно прогнозируемой малой возможности достижения цели не был получен необходимый результат, сохранится отрицательная эмоция, которая будет отражать существующую неудовлетворенную потребность. Никакой “сюрпризности” или “рассогласования” в это случае не будет. Индивидуум не рассчитывал на положительный результат и его не получил. Однако если все-таки была какая-то надежда на успех и не слишком малая прогнозируемая вероятность достижения его, то все же возникнет огорчение из-за не полученного результата.

Степень “сюрприза” или “рассогласования” зависит от исходно прогнозируемой возможности достижения желаемого результата. Наибольшая положительная “сюрпризная” эмоция возникнет в момент неожиданного получения поведенческого результата при исходно низкой или отсутствующей прогнозируемой вероятности достижения цели. Напротив, чем меньше прогнозируемая ве-

роятность достижения результата, тем менее выражены “реакция расогласования” и связанная с ней отрицательная эмоция при не достижении результата. Наибольшая отрицательная эмоция проявится при максимально прогнозируемой уверенности в успехе в случае не достижения цели.

В случае 5, при которой прогнозируется абсолютная невозможность достижения цели (безвыходная ситуация), эмоциональная реакция зависит от характерологических черт личности. У одних лиц возникает длительная отрицательная эмоция. Эту ситуацию К. В. Судаков назвал “конфликтной поведенческой ситуаций”, при которой человек и животные длительно не могут удовлетворить свои ведущие потребности [10]. Другие сознательно отказываются от недостижимой цели и тем самым находят для себя выход из конфликтной ситуации. Третьи удовлетворены неосуществимой мечтой и испытывают положительные эмоции от воображаемого результата.

В случае 6 возможно одновременное существование двух амбивалентных опережающих эмоций: отрицательной и положительной.

Отрицательные эмоции связаны с неуверенностью в получении результата и предвидением нежелательной ситуации в достижении цели.

Положительные эмоции возникают на основании прежнего опыта, позволяющего предвосхищать возможность достижения цели. Они отражают предвкушение радости от полученного в будущем результата [9]. В этом случае будет проявляться “виртуальное подкрепление” или “виртуальный результат”, который будет характеризоваться наличием положительной эмоции еще до получения реального результата [11].

При исходной неуверенности в достижении желаемого результата, всякое получение дополнительной информации, увеличивающей возможность достижения цели, вызывает уменьшение отрицательной эмоции и увеличение положительной. И напротив, прогноз дополнительных препятствий в достижении цели усиливает отрицательную эмоцию и одновременно ослабляет положительную.

При этом наблюдается двойственное сочетание двух противоположных, амбивалентных эмоций. Соотношение и величина той и иной эмоций зависит от многих факторов: характера и силы мотивации, а самое главное, от прогностической вероятности получения результата. Тем больше прогнозируемая вероятность, тем меньше отрицательная эмоция и больше опережающая положительная эмоция.

Можно привести множество таких форм эмоционального состояния. Находящийся у накрытого стола человек ощущает чувство голода и одновременно положительное предвкушение. Другой пример, отрицательные эмоции будут отражать трепет и беспокойство в ожидании возможного лю-

бовного свидания. В то же время будут возникать положительные эмоции в предвкушении радости от предстоящей встречи с любимым человеком.

Эту возможность сочетания положительной и отрицательной эмоций выразил А.С. Пушкин в своем стихотворении (1829 г.):

“...Мне грустно и легко; печаль моя светла;
Печаль моя полна тобою,
Тобой, одной тобой... Унынья моего
Ничто не мучит, не тревожит,
И сердце вновь горит и любит – оттого,
Что не любить оно не может”.

Некоторые люди склонны к мечтательности, которая вызывает положительную эмоцию от воображаемого предвкушения желаемого результата, который не может быть достигнут.

Во многих случаях положительная эмоция, предвосхищая достижение результата, является причиной азарта, который возникает на фоне неопределенности и отсутствия полной уверенности в успехе. Такого рода взаимоотношения отрицательных и положительных эмоций особенно отчетливо проявляются в азартных играх.

Существует весьма типичная ситуация 7, при которой есть неудовлетворенная потребность и соответствующая ей мотивация, но отсутствует желание выполнять необходимый поведенческий акт. Сталкиваются две мотивации. Эта ситуация характеризуется безвольным поведением, ленью. В этом случае суммируются отрицательные эмоции. Одна от неудовлетворенной потребности и недостигнутого результата; другая, от негативного отношения к обязанности выполнения действий.

Эмоции могут возникать у человека в динамике своего развития уже после завершенного поведения или реально произошедшей поведенческой ситуации, периодически всплывая в памяти в виде переживаний о совершившихся событиях. Этот вид памяти Е.А. Громова назвала “эмоциональная память” [12]. Чем более значимыми были эмоции, тем сильнее они фиксировались в эмоциональной памяти. Следовые позитивные эмоции оставляют впечатления о достижении важнейших жизненных результатов. Отрицательные эмоции могут быть полезны для избавления от повторения неблагоприятных поведенческих ситуаций, или иметь негативный характер при чрезвычайно сильных затянувшихся переживаниях, вызывающих невротические реакции.

Вместе с тем могут возникать эмоции, которые напрямую не связаны с системной организацией поведения и с необходимостью достижения какого-то конкретного результата. Этот вид эмоций можно назвать “спонтанные эмоции”. К ним относится плохое настроение, грусть, уныние или

чувство необъяснимой радости, которые ни с чем конкретным не связаны.

Могут быть разные причины спонтанных отрицательных эмоций: общая неудовлетворенность, плохое самочувствие, погодные условия, сезонные изменения, предчувствия, гормональные перестройки, циклоидный характер и пр. Если такие спонтанные отрицательные эмоции приобретают длительный затяжной характер, то они могут привести к развитию депрессии, а в случае психических нарушений к аффективным расстройствам.

При длительно неудовлетворенной доминирующей потребности отрицательные эмоции теряют адаптивный характер и приобретают неспецифическую по отношению к мотивации форму в виде эмоционального раздражения, гнева, отчаяния и пр. При этом поведение теряет целенаправленный характер. Всем известны различные виды бессмысленного, не ориентированного на результат поведения: как топтать ногами, бить тарелки, ломать стулья, кидать вещи и т.д., которые характеризуются выражением эмоций, не направленных на достижение необходимого результата, и беспомощностью в выборе адекватного поведения.

Подводя итог выше сказанному, можно утверждать, биологический знак эмоций на всех стадиях организации поведения зависит от соотношения прогнозируемой вероятности в достижении цели и реальной результативности в удовлетворении потребности. Наиболее сильные отрицательные эмоции возникают при отсутствии ожидаемого результата и неэффективности поведения на фоне полной уверенности в успехе. Максимально выражены они в конфликтной ситуации, при которой существует ничтожная возможность достижения поведенческого результата.

При достижении необходимого поведенческого результата и удовлетворения потребности практически мгновенно происходит смена биологического знака эмоции с отрицательного на положительный.

Эмоции являются важнейшим стимулом поведения, а само поведение направлено на избегание отрицательных и получение положительных эмоций. Отрицательные эмоции мобилизуют организм на удовлетворение существующей потребности, они “подталкивают” к действию, а положительные эмоции “притягивают” к насущному результату и служат своего рода предвестником будущего результата.

Эмоции возникают и особенно необходимы там, где есть препятствия к достижению цели, где предвидятся затруднения и оценивается малая вероятность в возможности удовлетворения насущной потребности. В этом главный смысл эмоций, — мобилизовать всю деятельность организма

на значимые проблемы в удовлетворении потребности. Поэтому сила эмоций, страсть часто определяются не столько содержанием потребности, сколько малой возможностью, т.е. недостижимостью цели. В этом может проявиться “фальшь” эмоций, которая нашла отражение в поговорке: “Запретный плод сладок”. Вполне возможно, что “плод” реально не окажется столь уж “сладким”.

Основываясь на вероятностной субъективной оценки результативности поведения, эмоции не всегда оказываются достоверными “путеводителями” в поведении. Они могут дезориентировать в выборе правильного решения и провоцировать ошибочное поведение. Яркие эмоции придают “сильный импульс” в достижении цели, но при этом снижают возможность разумного, адекватного принятия целесообразного решения. Эмоция “слепая”. — Она мобилизует, устремляет, но, как известно, часто может быть “плохим советчиком”.

При полной возможности удовлетворения всех потребностей и капризов у индивидуума наступает “пресыщение”, — ничего уже не радует, жизнь становится опустошенной. Только при наличии выстраданного страстного ожидания проявится положительная эмоция при получении желаемого результата. Об этом писал П.В. Симонов, “стремление к сохранению положительных эмоций диктует активный поиск неопределенности, потому что полнота информации “убивает наслаждение” (П.В. Симонов, 1970, с. 62) [6]. Отрицательные эмоции необходимы для получения удовольствия.

В системной организации эмоций существует взаимосвязь между отрицательными и положительными эмоциями. Фактически положительные эмоции не могут возникнуть без предшествующих отрицательных эмоций. Без отрицательных эмоций не бывает положительных.

В естественных условиях стремление человека и животных к положительным эмоциям означает формирование под стимулирующим влиянием отрицательных эмоций такого целенаправленного поведения, с помощью которого, несмотря на наличие препятствий, все же удается добиться необходимого результата. Испытать положительные эмоции — означает преодолеть отрицательные.

Принципиально важно отметить изменения характера эмоций в динамике системной организации целенаправленного поведения, при многократно повторяющихся целенаправленных поведенческих актах. Этим определяется название теории: “Динамическая теория эмоций”.

В динамике поведения субъективная оценка вероятности достижения цели может изменяться, за счет приобретения опыта, обучения, тренировки и закрепления навыков. Поэтому меняется ха-

ракетер эмоций по мере совершенствования и результативности целенаправленного поведения.

Каждый успешный поведенческий акт, завершающийся положительной эмоцией, приносит опыт и повышает прогностическую вероятность достижения результата при последующей субъективной оценке. Поэтому эмоции, сопровождающие один и тот же многократно повторяющийся поведенческий акт, могут быть различными. Например, можно проиллюстрировать динамику формирования различных эмоций на примере отношения к игре. Вначале, при первых попытках участия в игре, когда нет еще необходимых навыков, у ребенка возникает негативное отношение, связанное с неуверенностью в успехе и неудачей. При успешном повторении игры степень неуверенности и отрицательная эмоция уменьшится и появится положительная эмоция при достигнутом результате, которые повысят интерес ребенка к игре. В дальнейшем уверенность в себе, в своем умении настолько возрастут, что еще до начала игры участник начинает испытывать положительные эмоции от предвкушения успеха, которые дополнительно усиливаются при реально достигнутом результате.

При многократно повторяющихся, предсказуемых и успешных результатах отрицательная и положительная эмоции будут уменьшаться. И, наконец, когда вероятность успеха в игре станет максимальной, исчезнет отрицательная эмоция, а вслед за ней положительная. Поведение станет автоматизированным, игра станет скучной, ребенок утратит к ней интерес.

Таким образом, взаимосвязь отрицательных и положительных эмоций меняется в динамике формирования успешной целенаправленной деятельности по мере ее совершенствования.

Если эмоция возникла, то она обязательно найдет свое выражение в соматовегетативных реакциях. Можно лишь волевым образом скрыть определенные компоненты эмоциональных реакций. Например, воспитанный человек не проявит негативное поведение, раздражение, брань или ярко выраженную реакцию восторга. Однако при этом человек будет испытывать внутреннее эмоциональное состояние. При этом скрытые компоненты отрицательных эмоциональных реакций, так называемые, “задержанные эмоции” будут усиливать внутренние эмоциональные реакции.

“Динамическая теория эмоций” указывает на возможность сознательного самоанализа, контроля и управления непосредственно эмоциями в системной организации целенаправленного поведения и показывает пути для достижения этого.

Мотивация, как правило, соответствует потребности, и сознательное влияние на мотивацию весьма ограничено. Однако все же есть воз-

можность устранить нежелательную социальную мотивацию и связанную с ней эмоцию. Для этого надо найти, “включить” другую социальную потребность и актуализировать связанную с ней мотивацию, тем самым, сделав ее доминирующей.

Другой, наиболее эффективный подход для управления эмоциями направлен на поиск и получение дополнительной информации, повышающей вероятностный прогноз достижения поведенческого результата. Безусловно, этот способ управления эмоциями связан с индивидуальными характерологическими чертами личности, с эрудицией, образованием, опытом, интеллектуальными способностями, социальным положением и окружением человека. Самоконтроль эмоций можно обучаться, анализируя целесообразность: полезность или бессмысленность ранее проявившихся эмоций.

В динамике своего существования эмоции могут отражать субъективное отношение индивидуума к уже ранее совершенным поступкам и к полученным результатам, которые сопоставляются с индивидуальными нравственными моральными критериями допустимого и невозможного. Благодаря воспитанию, культуре, в акцепторе результатов действия закладываются параметры, отражающие возможное и недопустимое в обществе [13].

Поведение контролируется нормами заложенной морали. В соответствии с этим, индивидуум избегает и не совершает поступки, выходящие за рамки допустимых, неприличных действий. Если же по тем или иным причинам совершено непристойное поведение с неустраняемыми последствиями, то человек испытывает негативные эмоции угрызания совести или стыда, которые возникают при “рассогласовании” между заложенными установками и реальными последствиями поведения.

Наряду со всеми указанными динамическими факторами, определяющими развитие эмоций на разных стадиях целенаправленного поведения, большое значение имеют индивидуальные характерологические черты личности, зависящие от типа высшей нервной деятельности, возбудимости, эмоциональности, раздражительности и пр.

Эмоции представляют собой субъективные состояния человека или животного, целиком (качественно и количественно) зависящие от характера социальной или биологической мотивации, от возможности и реальности достижения результата в целенаправленном поведении, от индивидуальных характерологических черт личности, и характеризуются комплексом соматовегетативных реакций [9].

Эти представления послужили основой для экспериментального моделирования эмоциональных состояний и эмоционального стресса [14].

До сих пор ни одна из теорий эмоций не принимала во внимание биологическую и социальную целесообразность механизмов контроля и ограничения продолжительности эмоциональных состояний, и даже не ставила вопроса о существовании их.

В центральной организации эмоций существуют биологически целесообразные механизмы контроля и ограничения продолжительности отрицательных эмоциональных состояний [9].

Отрицательные эмоции при неудовлетворении потребностей (в большей части социальных) и отсутствии возможности достижения поведенческого результата с течением времени все же угасают. Еще быстрее исчезают положительные эмоции.

Эмоции не должны быть поверхностными и краткосрочными, иначе не смогут обеспечить достижение цели, особенно, если это сопряжено с преодолением препятствий и проявлением необходимой настойчивости. Однако эмоции не должны быть и слишком продолжительными. В случае если бы эмоция, возникшая на основе конкретной неудовлетворенной мотивации, раз и навсегда приобрела бы стойкий характер, то это исключило бы возможность переключения поведения на удовлетворение других жизненно важных потребностей.

Таким образом, эмоции обладают определенной пластичностью, и в здоровом организме сохраняется естественный эмоциональный баланс, для которого характерны соотношение положительных и отрицательных эмоциональных состояний и их продолжительность. Пластичность эмоций зависит от многих факторов: возраста, наследственных и индивидуально приобретенных характерологических особенностей, перенесенных эмоциональных напряжений, состояния здоровья и пр. Известно, что у детей пластичность эмоций наиболее высока и огорчения и слезы довольно быстро сменяются хорошим настроением и положительными эмоциями. С возрастом пластичность эмоций уменьшается, и отрицательные эмоциональные реакции, как правило, затягиваются, что и предрасполагает к развитию эмоционального стресса.

Основные теоретические положения “Динамической теории эмоций” подтверждены при комплексном экспериментальном анализе психофизиологического состояния студентов [4].

ЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС

Представление о стрессе как общем неспецифическом адаптационном синдроме организма впервые было сформулировано в работах Г. Селье [15, 16]. По определению Г. Селье, стресс — это реакция напряжения, возникающая как неспеци-

фический ответ организма на действие чрезвычайных, неблагоприятных факторов среды — “стрессоров”, каковыми являются болезнетворные агенты, токсичные и чужеродные вещества, физические факторы и другие неадекватные воздействия. По своему биологическому предназначению стресс имеет адаптационную направленность и активирует защитные механизмы для предотвращения патогенного действия неблагоприятных факторов на организм.

Стрессу свойственна двойственная природа — адаптационная и патогенетическая. Стресс развивается через ряд последовательных фаз: тревоги, резистентности, истощения. В разные фазы стресса организм по-разному реагирует на стрессорное воздействие. В фазу тревоги появляются первичные стрессорные реакции. В фазу резистентности организм усиливает защитные адаптационные функции, способствующие преодолению неблагоприятной ситуации, в фазу истощения стрессорное состояние оказывает негативное повреждающее влияние на физиологические функции организма. Последняя стадия может заканчиваться гибелью организма.

Стресс-реакция во всех случаях формируется за счет активации гипофизарно-надпочечниковых механизмов, включающих активацию АКТГ и адено-кортикоидной функции надпочечников [15–18].

Наряду с этим, в науке сложилось представление об эмоциональном стрессе, как психоэмоциональном состоянии субъекта, которое характеризуется комплексом неспецифических (по отношению к инициирующему эмоциогенному фактору) психофизиологических, вегетативных и гормональных проявлений [10, 19–23].

ПРОИСХОЖДЕНИЕ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА

Первично эмоциональный стресс формирует в психической деятельности мозга в виде ярко выраженных, длительных отрицательных эмоций, возникающих в конфликтной поведенческой ситуации [10].

Систематическая неудовлетворенность результатами поведения, связанная с отсутствием возможности достижения субъектом приспособительного результата, порождает непрерывное отрицательное эмоциональное напряжение.

Можно определить понятие эмоционального стресса как комплекс психо-эмоциональных и соматовегетативных реакций организма, возникающих в конфликтной поведенческой ситуации, при которых человек и животные не могут удовлетворить свои ведущие биологические или социальные потребности [10, 24].

Развитие эмоционального стресса зависит от индивидуального субъективного восприятия конфликтности сложившейся поведенческой ситуации. Конфликтная ситуация возникает только тогда, когда ее именно так воспринимает индивидуум.

В наших экспериментах было показано, при насильственном пребывании крыс в тесных пеналах, в условиях иммобилизации, у них возникает эмоциональный стресс. Однако, если крысы сами, добровольно влезали и находились в этих же пеналах то же самое время, спасаясь от электрокожного раздражения, то никакого эмоционального стресса у них не было. Физическое состояние крыс в этих двух условиях было одинаковое, а субъективное отношение к своему положению у них было разное, и этим объясняется тот факт, — когда крысы по собственному желанию находились, как в норе, эмоциональный стресс у них не возникал [14].

Причинами эмоционального стресса являются:

- Социальные конфликты: войны, перенаселение, нищета, голод, ограниченность пищевых и водных ресурсов, криминальная среда, преступность.
- Общественно-политические конфликты: революции, социальная несправедливость, политическая нестабильность.
- Экологические катастрофы: землетрясения, извержения вулканов, цунами, наводнения, пожары, неблагоприятная экологическая среда и пр.
- Бытовые и производственные конфликтные ситуации: информационные перегрузки, чрезмерная работа, переутомление, моральная неудовлетворенность, межличностная конкуренция, унижение, оскорбление, насилие, неблагоприятные бытовые условия, личностные, семейные конфликты, бедность, гибель и потеря близких, одиночество, изоляция, неразделенная любовь, ревность, зависть, ограничение свободы, болезнь, пресыщение материальными благами и пр. [25, 26].

Вряд ли когда-нибудь человечество решит все эти проблемы и избежит эмоционального стресса. Причины и условия для эмоционального стресса всегда будут существовать в человеческом обществе и в природе. Эмоциональный стресс неизбежен в жизни. При этом он может иметь как положительное значение для человечества, так и отрицательное влияние на жизнь, и здоровье людей. Вопрос в том, в чем проявляются отрицательные последствия эмоционального стресса, и в чем положительные влияния стресса?

БИОЛОГИЧЕСКИ ОТРИЦАТЕЛЬНАЯ РОЛЬ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА

Эмоциональный стресс, так же как и стресс (по Г. Селье), является неспецифическим по отношению к любому виду конфликтной ситуации комплексом реакций, затрагивающих жизненно важные физиологические функции [10, 16, 27].

СОМАТОВЕГЕТАТИВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА

Эмоциональный стресс является причиной многих психосоматических заболеваний: психозов, неврозов, нарушений сна; сердечно-сосудистых болезней — аритмий, экстрасистол, инфаркта миокарда, гипертонической болезни; язвенно-дистрофических поражений желудочно-кишечного тракта; снижения иммунитета и повышения предрасположенности к вирусным и к инфекционным заболеваниям; аутоиммунных процессов; ревматических заболеваний, остеохондрозов; онкологических заболеваний; гормональных расстройств и нарушений половых функций и т.д. [10, 28–34].

Эмоциональный стресс может вызывать серьезные психоневротические реакции [22, 35–38]. Отмечено, что у индивидуумов проявляется избыточная эмоциональность, раздражительность, чрезмерная мнительность, тревожность, подозрительность, склонность к длительным эмоциональным переживаниям; нарушается сон, снижается трудоспособность и ухудшается память. Эмоциональные реакции утрачивают свою пластичность и перестают быть адекватными факторами мобилизации поведения на удовлетворение конкретного приспособительного результата.

Стресс влияет на генетический аппарат клеток, приводя к врожденным нарушениям развития и здоровья детей. Пагубное действие стресса проявляется: в росте алкоголизма и наркомании, в увеличении травматизма, в росте числа самоубийств, в инвалидизации общества. Эмоциональный стресс является основной причиной уменьшения продолжительности жизни, повышения смертности людей и, в частности, внезапной смерти [25, 30].

Эмоциональный стресс первично возникает как центральный нейрогенный процесс, а все периферические нарушения жизненно важных соматовегетативных функций развиваются вторично и фактически являются следствием отрицательного эмоционального возбуждения [10, 24].

В эффекторной реализации эмоциональных возбуждений главную роль играют гормональные механизмы, и в первую очередь гипофизарно-надпочечниковая система [15, 17, 18]. Для эмоционального возбуждения характерны определенные гормональные реакции: повышение концентрации в

крови катехоламинов (адреналина, норадреналина, дофамина), обусловленное выбросом их надпочечниками, увеличение секреции гормонов щитовидной железы, повышение уровня циклического АМФ, простагландинов и активности ренина в плазме крови.

При эмоциональном стрессе могут возникать избирательные нарушения разных физиологических функций: сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных и пр. На фоне устойчивости одних физиологических функций могут возникать нарушения других. Так в наших исследованиях при наличии стабильности сердечно-сосудистых функций при эмоциональном стрессе мы видели образование язв стенки желудка [39, 40].

НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА

В центральных механизмах эмоционального стресса принимают участие нейрохимические, нейромедиаторные процессы. В многочисленных исследованиях выявлены специфические изменения метаболизма основных медиаторов: норадреналина, ацетилхолина, серотонина, дофамина в эмоциогенных структурах мозга при эмоциональных реакциях и эмоциональном стрессе [10, 27, 41–43]. Наиболее отчетливое изменение содержания катехоламинов при эмоциональном стрессе происходит в гипоталамусе.

В нейрохимических механизмах эмоциональных реакций и стресса принимают участие нейроны эмоциогенных зон мозга. С помощью метода микроионофореза всесторонне исследованы нейрохимические свойства отдельных нейронов эмоциогенных зон мозга [44]. Нейроны различных структур мозга обладают химической чувствительностью к биологически активным веществам разной медиаторной природы (норадреналину, ацетилхолину, серотонину) [45, 46].

При отрицательных эмоциональных реакциях и эмоциональном стрессе происходят изменения химической чувствительности нейронов медиального гипоталамуса, медиального таламуса и ретикулярной формации среднего мозга к упомянутым нейромедиаторам [27, 47]. Изменения химической чувствительности нейронов при эмоциональных стрессах проявляются в виде исчезновения ранее существующих реакций на подводимые вещества, появления качественно новых реакций, изменения характера ответных реакций на противоположные.

Свойство нейронов изменять химическую чувствительность при эмоциональных реакциях и эмоциональном стрессе отражает сосуществование на одних и тех же нейронах разного типа рецепторов к медиаторам, при участии которых нейроны могут проявлять ответные реакции.

При эмоциональном стрессе происходят тонкие молекулярные перестройки в синаптическом аппарате нейронов, которые проявляются в изменении структурно-функциональных свойств синаптических мембран, транспорте и рецепции нейромедиаторов. Перестройки хемочувствительности нейронов могут быть опосредованы изменениями конформационной структуры рецепторных белков, а также изменением числа функционирующих рецепторов [48].

По нашему мнению в основе нейрохимических механизмов эмоционального стресса лежат избирательная реорганизация нейрохимических свойств и пластическая перестройка катехоламинового метаболизма нейронов эмоциогенных зон мозга, результатом чего является формирование новой нейромедиаторной интеграция эмоционального возбуждения, определяющей существование отрицательного эмоционального состояния, которая запускает весь комплекс соматовегетативных проявлений эмоциональных реакций и эмоционального стресса [27, 47].

В нейромедиаторной интеграции отрицательного эмоционального возбуждения одновременно принимают участие разные нейромедиаторные механизмы: адрено-, холино- и серотонинергические процессы, и нельзя приписывать только какому-либо одному процессу специфическую функцию в нейромедиаторном обеспечении отрицательных эмоциональных состояний. По своей нейрохимической организации нейромедиаторная интеграция эмоционального состояния полихимична.

Таким образом, эмоциональный стресс представляет собой системную многоуровневую реакцию организма на конфликтную ситуацию [10, 24, 49].

БИОЛОГИЧЕСКИ ПОЛОЖИТЕЛЬНАЯ РОЛЬ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА

При изучении эмоционального стресса наиболее часто используется усредненный метод анализа проявлений эмоционального стресса, который не позволяет выявить индивидуально-групповые различия в реакции организма на стрессорную ситуацию.

В клинических и экспериментальных исследованиях выявлено, что и среди людей и животных есть определенные группы, которые проявляют в однотипных конфликтных поведенческих ситуациях большую или меньшую устойчивость различных функций при эмоциональном стрессе, характеризующуюся в сохранении стабильности жизненно важных функций в конфликтных поведенческих ситуациях [50–53].

В наших исследованиях при изучении эмоционального стресса был использован метод инди-

видуального анализа физиологические реакции отдельных животных, что позволило выявить механизмы генетической и индивидуальной устойчивости и адаптации к стрессу, которыми обладали определенные животные [24, 51].

Как оказалось, в конфликтных поведенческих ситуациях разные индивидуумы проявляют различную устойчивость к эмоциональному стрессу, которая характеризуется в сохранении стабильности жизненно важных функций организма [19, 24].

Устойчивость к эмоциональному стрессу определяется по степени выраженности классических проявлений стресса. В числе них: показатели гипертрофии надпочечников, инволюции тимуса, язвенно-дистрофических нарушений в желудке, изменения содержания катехоламинов в эмоциогенных структурах мозга, а также сердечно-сосудистые параметры. Наиболее общим критерием, характеризующим устойчивость животных к эмоциональному стрессу, служит показатель выживаемости животных в конфликтных поведенческих ситуациях.

Положительная роль эмоционального стресса проявляется в его адаптационных возможностях к конфликтной поведенческой ситуации. Формирование устойчивости и адаптации является положительным фактором эмоционального стресса.

Адаптационная роль эмоционального стресса способствует преодолению препятствий к достижению полезного приспособительного результата, и самосохранению организма в конфликтных поведенческих ситуациях.

Адаптация к эмоциональному перенапряжению у человека может происходить на уровне психической, сознательной деятельности мозга, при которой человек находит адекватные поведенческие способы решения или избегания конфликтной поведенческой ситуации [13, 37].

Последовательное развитие фаз эмоционального стресса у отдельных индивидуумов не происходит однотипно. Наблюдается индивидуальность, которая зависит от многих факторов: от выраженности конфликтной ситуации, от субъективного восприятия ее значимости, от характерологических черт личности, от степени развития эмоционального стресса, от индивидуальной устойчивости к стрессу и способности к адаптации.

При одной и той же конфликтной ситуации можно видеть, что у одних индивидуумов стресс ограничится адаптационной фазой, тогда, как у других появится фаза истощения.

В разные фазы эмоционального стресса гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система функционирует по-разному. Активность и физиологические эффекты гормонов стресса будут различными, зависимости от того, какая фаза стресса протекает в данный момент в организме. Гормоны стресса не только вызывают стресс-по-

вреждающее действие, но и могут оказывать стресс-протективное влияние и, в частности, глюкокортикоиды предотвращают язвообразование в желудке при иммобилизационном эмоциональном стрессе [16–18].

Положительная роль эмоционального напряжения проявляется в активации творческих способностей в различных видах деятельности человека. Стимулом к творчеству часто является социальная, нравственная, бытовая неудовлетворенность. Часто таким стимулом является безответная, несчастная любовь. Идеальная, комфортная, материально-избыточная среда, как правило, не способствует творческой деятельности [6]. В той или иной степени творчество всегда сопряжено с эмоциональным напряжением.

При эмоциональном стрессе происходит избирательное выживание адаптирующихся особей в популяции. Предрасположенные к эмоциональному стрессу индивидуумы элиминируются. Тем самым эмоциональный стресс осуществляет естественный отбор, который влияет на популяционную устойчивость и эволюцию вида. Это происходит в каждом последующем поколении, что вызывает постепенное эволюционное видоизменение.

Благодаря эмоциональному стрессу происходит биологическая саморегуляция численности вида и его эволюционное изменение путем естественного отбора [54], и сохранение наиболее устойчивых к эмоциональному стрессу индивидуумов.

Таким образом, эмоциональный стресс является одним из факторов современной эволюции видов.

НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОВЫШЕНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ К ЭМОЦИОНАЛЬНОМУ СТРЕССУ

Установлено, что у устойчивых, так и предрасположенных к эмоциональному стрессу животных проявляются различные избирательные изменения биогенных аминов в эмоциогенных структурах мозга [47, 55, 56].

Характерным центральным признаком эмоционального стресса является уменьшение содержания норадреналина в гипоталамусе. Повышение и нормализация количества норадреналина в гипоталамусе коррелирует с устойчивостью к эмоциональному стрессу и может рассматриваться как один из ключевых факторов устойчивости к нему [55].

Можно наблюдать адаптацию к хроническому стрессорному воздействию, при которой организм переходит от патогенной реакции к нормальному физиологическому состоянию. Важным условием

адаптации при эмоциональном стрессе является способность организма к восстановлению нормального уровня норадреналина в гипоталамусе, повышению его содержания в среднем мозге, а также повышение уровня дофамина в гипоталамусе, среднем и продолговатом мозге [56].

Особая роль в нейрохимических механизмах эмоционального стресса принадлежит олигопептидам, которые синтезируются в мозге [57]. Показано антистрессорное действие субстанции P (SP), пептида, вызывающего дельта-сон (ПВДС), пролактина [58–62].

В наших экспериментах выявлено, что антистрессорное действие эндогенных пептидов проявляется в центральных нейрохимических механизмах эмоционального стресса [47, 63]. У крыс разных линий, проявляющих различную устойчивость к эмоциональному стрессу, обнаружено различное содержание SP в гипоталамусе. Более устойчивые к эмоциональному стрессу крысы линии Вистар имели значительно большее содержание SP в гипоталамусе, чем предрасположенные к эмоциональному стрессу крысы линии Август [64, 65].

У устойчивых к эмоциональному стрессу животных содержание ПВДС и бета-эндорфина в гипоталамусе значительно выше, чем предрасположенных к стрессу животных [60].

SP оказывает модуляторное влияние на метаболизм катехоламинов мозга при эмоциональном стрессе, проявляющееся в способности SP вызывать долговременные изменения содержания НА и ДА в изученных структурах мозга, которые по длительности совпадают с эффектом повышения устойчивости к эмоциональному стрессу после инъекций SP. SP вызывает изменения катехоламинового метаболизма, которые характерны для адаптирующихся и проявляющих устойчивость к хроническому стрессу животных [56].

SP участвует в нейромедиаторной интеграции отрицательного эмоционального возбуждения, формирующейся при эмоциональном стрессе. Введение SP влияет на содержание катехоламинов (норадреналина – НА и дофамина – ДА) в гипоталамусе и среднем мозге и предотвращает снижение уровня НА в гипоталамусе во время эмоционального напряжения. Одновременно SP достоверно повышала содержание ДА в гипоталамусе мозга крыс, подвергнутых эмоциональному стрессу [63].

Наряду с этим, SP оказывает влияние на импульсную активность и хемочувствительность нейронов медиального гипоталамуса при эмоциональном стрессе.

При микроионофоретической аппликации SP обнаружено, что ответные реакции нейронов не постоянны, а качественно изменяются при развитии эмоционального стресса. Изменения химической чувствительности нейронов к SP характеризовались появлением или исчезновением ответных реакций или же сменой знака реакции на противоположный [47, 63].

Особого внимания заслуживает способность SP изменять хеморецепторные свойства нейронов даже в том случае, когда сам пептид не оказывает непосредственного влияния на импульсную активность нейрона. В этом проявляется способность SP перестраивать хемочувствительность нейронов к медиатору, непосредственно не влияя на импульсную активность нейрона, что служит одним из проявлений интегративной деятельности нейронов.

Таким образом, являясь эндогенным пептидом, SP может вызывать перестройки хеморецепторных свойств нейронов гипоталамуса. Физиологический эффект действия SP связан с ее способностью оказывать влияние на хеморецепторные свойства и катехоламиновый метаболизм нейронов эмоциогенных структур мозга, т.е. на те составляющие процессы, из которых складывается нейромедиаторная интеграция отрицательного эмоционального возбуждения [66].

Действие ПРЛ, как фактора устойчивости к эмоциональному стрессу, также проявляется в модуляторном влиянии на метаболизм катехоламинов в мозге при эмоциональном стрессе [61, 62].

Нейрохимическая интеграция отрицательного эмоционального возбуждения – это разветвленный аппарат, включающий взаимодействие и участие различных олигопептидов, нейромедиаторов в синаптических, метаболических процессах в нейронах эмоциогенных структур мозга [47, 63].

На нейрохимическом уровне во время существования эмоционального стресса могут происходить определенные перестройки. На первоначальном этапе формирования эмоционального стресса они носят отрицательный характер, вызывающий комплекс соматовегетативных нарушений. Однако в процессе развития эмоционального стресса у устойчивых к нему индивидуумов, а также у животных, находящихся в условиях хронического стресса и адаптации к нему, возникают положительные реверсивные нейрохимические изменения, направленные на преодоление пагубных последствий эмоционального стресса и сохранения устойчивости к нему. Проявляются амбивалентные по биологической сущности нейрохимические процессы.

В центральной организации эмоций существуют механизмы ограничения развития эмоционального стресса [9, 27, 63, 67]. Деятельность этих механизмов направлена на ограничение продолжительности отрицательных эмоциональных состояний и предотвращение развития “застойных” (по П.К. Анохину) эмоциональных возбуждений, порождающих эмоциональный стресс с характерными для него соматовегетативными проявлениями.

Все это говорит о существовании биологически целесообразных механизмов, контроля и ограничения развития отрицательных эмоциональных состояний (эмоционального стресса), определяющих возможность переключения эмоционального аппарата на разные формы целенаправленной деятельности и препятствующих формированию непрерывных отрицательных эмоциональных состояний, переходящих в эмоциональный стресс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

“Динамическая теория эмоций” дает всестороннее описание развития положительных, отрицательных эмоций на разных этапах системной организации целенаправленного поведения, с учетом изменяющихся соотношений прогнозируемой вероятности и реального достижения результата, а также индивидуальных характерологических черт личности, и является развитием “Биологической теории эмоций” П.К. Анохина и “Информационной теории эмоций П.В. Симона.

“Динамическая теория эмоций” наиболее полно раскрывает происхождение, биологическую роль и участие эмоций в целенаправленном поведении и показывает возможности для разумного самоконтроля и управления эмоциями в реальном поведении.

Основные положения “Динамической теории эмоций” сформулированы на основе наблюдения эмоций в реальных ситуациях и подтверждены нами при комплексном анализе психофизиологического состояния студентов.

В нашей монографии “Психофизиология эмоций и эмоционального напряжения студентов” представлено многоплановое исследование индивидуально-групповых психофизиологических и соматовегетативных реакций студентов в учебно-экзаменационной ситуации на основе характерологического анализа личности, прогнозирования вероятности достижения результата при сопоставлении предполагаемой и реально полученной экзаменационной оценки.

Учебная деятельность студентов является реальной жизненной моделью целенаправленного поведения, которая отражает психическую деятельность, проявляющуюся в закономерности развития эмоций и эмоционального напряжения. Основные принципы развития эмоций, эмоционального напряжения являются общебиологическими и имеют отношение к людям различных профессий.

Эмоциональный стресс возник в результате биологических закономерностей природы. По своей сути эмоциональный стресс неизбежен, и его нельзя полностью исключить из социальной и биологической организации жизни. При этом эмоциональный стресс отражает диалектику природы и имеет два противоположных свойства: положительное и отрицательное.

В нейрохимических проявлениях эмоционального стресса можно видеть два процесса: один, – отрицательный, связанный с развитием патологических проявлений стресса; второй, – положительный, направленный на адаптацию и повышению устойчивости к стрессу.

Несомненно, отрицательное проявление стресса – это пагубное влияние на жизненно важные функции организма, приводящее к болезням, раннему старению и нередко к гибели. Против существования этого негативного влияния эмоционального стресса на жизнь и здоровье людей направлены медико-социальные программы.

Однако у эмоционального стресса есть важная положительная общебиологическая, социальная и эволюционная роль, направленная на адаптацию и повышение устойчивости отдельных индивидуумов и вида в целом, на приспособление к постоянно меняющимся условиям жизни.

Эта общебиологическая роль эмоционального стресса вытекает из его основного свойства – повышать на определенном этапе своего развития адаптационные возможности организма, которые не являются одинаковыми у всех индивидуумов.

Формирование устойчивости и адаптации к стрессорной ситуации является положительным фактором эмоционального стресса в эволюционном процессе выживаемости и сохранения видов.

Благодаря эмоциональному стрессу, происходит биологическая саморегуляция численности вида и его эволюционное изменение путем естественного отбора за счет самосохранения наиболее устойчивых к эмоциональному стрессу индивидуумов и элиминации, предрасположенных к эмоциональному стрессу особей.

Наличие общественно-социальных программ, воспитание социальной культуры, развитие здравоохранения, направленных на снижение эмоци-

онального напряжения и предотвращения, вызванных стрессом, нарушений физиологических функций, в полной мере не смогут ликвидировать эмоциональный стресс и существенно повлиять на эволюционную роль эмоционального стресса. Однако это не означает, что не надо осуществлять профилактику эмоционального стресса, и предотвращение его пагубного влияния на жизнь и здоровье людей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Внешнее финансирование отсутствует.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Автор заявляет, что отсутствует конфликт интересов.

Этическое одобрение. В этой обзорной статье приведены данные ранее опубликованных наших работ, при выполнении которых были соблюдены все этические нормы и международные, национальные институциональные принципы ухода и использования животных, а также все процедуры, выполненные с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и национального комитета по исследовательской этике, в соответствии с Хельсинкской декларацией 1964 года и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики”.

Информированное согласие. От каждого участника исследования было получено информированное добровольное согласие.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анохин П.К. // Эмоции. БМЭ, 2-е изд., 1963. Т. 35. С. 339–358.
2. Анохин П.К. // Биология и нейрофизиология условного рефлекса. М.: Медицина, 1968. 547 с.
3. Юматов Е.А. // Динамическая организация эмоций и эмоциональный стресс. Труды 6-ых Симонских чтений. М.: Русский врач, 2009. С. 13–46.
4. Юматов Е.А., Глазачев О.С., Быкова Е.В., Дудник Е.Н., Потапова О.В., Перцов С.С. // Психофизиология эмоций и эмоционального напряжения студентов. Ред. Е.А. Юматов. М.: ИТРК, 2017. 200 с.
5. Анохин П.К. // Успехи физиологических наук. 1974. Т. 5. № 2. С. 5–92.
6. Симонов П.В. // Теория отражения и психофизиология эмоций. М.: Наука, 1970. 141 с.
7. Симонов П.В. // Эмоциональный мозг. М.: Наука, 1981. 215 с.
8. Симонов П.В. // Мотивированный мозг. М.: Наука, 1987. 272 с.
9. Юматов Е.А. // Вестник Международной Академии Наук, 2019. № 1. С. 56–65. <http://www.heraldrias.ru/journals/2019/1/407/> http://www.heraldrias.ru/download/articles/10_Yumatov.pdf
10. Судаков К.В. // Системные механизмы эмоционального стресса. М.: Медицина, 1981. 229 с.
11. Судаков С.К. // Вопросы наркологии. 2017. № 2–3. С. 109–116.
12. Громова Е.А. // Эмоциональная память и ее механизмы. М.: Наука, 1980. 181 с.
13. Юматов Е.А. // Вестник Российской секции Международной Академии Наук, 2010, Спецвыпуск.
14. Юматов Е.А. // Журн. высш. нерв. деят. И.П. Павлова. 1980. Т. 30. № 4. С. 860–864.
15. Selye H. // The Stress of Life. N.Y.: McGraw-Hill, 1956. 324 p.
16. Селье Г. // Стресс без дистресса. М.: Прогресс, 1979, 123 с.
17. Корнева Е.А., Шхинек Э.К. // Гормональные компоненты стресса и защитные функции организма. Эмоции и поведение: системный подход. М., 1984. 155 с.
18. Филаретова Л.П. // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2010. Т. 96. № 9. С. 924–935.
19. Levi L. // Emotional Stress. Ed. S. Karger. Basel, 1967. 542 p.
20. Леви Л. // Эмоциональный стресс. М.: Медицина, 1970, 329 с.
21. Levi L. // Stress and Distress in Response to Psychosocial Stimuli. Oxford: Pergamon Press, 1972. 480 p.
22. Levi L., Kagan A. // Psychosocially Induced Stress and Disease. Problem Research Strategies and Results. Guide to Stress Research. Ed. H. Selye. N.Y.: von Nostrand Reinhold Co., 1980. V. 1. P. 118–130.
23. Лазарус Р.С. // Теория стресса и психофизиологические исследования. В кн. “Эмоциональный стресс”. Под ред. Л. Леви. Л.: Медицина, 1970. 326 с.
24. Юматов Е.А. // Вестник АМН СССР. 1982. № 2. С. 63–69.
25. Судаков К.В., Юматов Е.А. // Эмоциональный стресс в современной жизни. М.: НПО “Союзмединформ”, 1991. с. 81.
26. Афтанас Л.И. // Эмоциональное пространство человека: психофизиологический анализ. Отв. ред. В.А. Труфакин. Новосибирск, 2000. 119 с.
27. Юматов Е.А. // Эмоциональный стресс: теоретические и клинические аспекты. Под ред. К.В. Судакова и В.И. Петрова. Волгоград: Комитет по печати и информации, 1997. 168 с.
28. Анохин П.К. // Вестник АМН СССР. 1965. Т. 20. № 6. С. 10–18.
29. Гельгорн Э., Луфборроу Дж. // Эмоции и эмоциональные расстройства. Под ред. Анохина П.К. М.: Мир, 1966. 672 с.
30. Судаков К.В., Юматов Е.А. // Острый эмоциональный стресс как причина внезапной смерти. В кн.

- Внезапная смерть. Под ред. А.М. Вихерта и Б. Лауна. М.: Медицина, 1980. С. 360–368.
31. Чазов Е.И. // Вестник АМН СССР. 1975. № 8. С. 3–8.
 32. Соколов Е.И., Белова Е.В. // Эмоции и патология сердца. М.: Наука, 1983. 301 с.
 33. Крыжановский Г.Н. // Вестник АМН СССР. 1985. № 8. С. 3–18.
 34. Levi L., Kagan A. // Psychosocially Induced Stress and Disease. Problem Research Strategies and Results. Guide to Stress Research. Ed. H. Selye. N.Y.: von Nostrand Reinhold Co., 1980. V. 1. P. 118–130.
 35. Хананашвили М.М. // Экспериментальная патология высшей нервной деятельности. М.: Медицина, 1978. 364 с.
 36. Айрапетянц М.Г., Вейн А.М. // Неврозы в эксперименте и в клинике. М.: Наука, 1982. 272 с.
 37. Юматов Е.А. // В Руководстве: Психиатрия чрезвычайных ситуаций. 2-е издание, исправленное и дополненное, в 2-х томах. Под ред. проф. З.И. Кекелидзе. 2011. М. Изд. ГУЗ Краевая психиатрическая больница МЗ Хабаровского края. Том 1. гл. 3. с. 71. Эмоциональный стресс; гл. 4. с. 103. Практические аспекты изучения и профилактики эмоционального стресса; гл. 5. с. 133. Социально-экономические предпосылки развития эмоционального стресса. <http://itrk.org/shop/uchebnaya-i-uchebno-metodicheskaya-literatura/pod-red-prof-yea-yumatova-psikhofiziologiya-emotsiy-emotsionalnogo-napruzheniya-studentov/>
 38. Вейн А.М., Гехт К. // Сон человека. Физиология и патология. М.: Медицина, 1989. 272 с.
 39. Крохина Е.М., Скоцеляс Ю.Г., Юматов Е.А. // Бюлл. экспер. биол. и мед. 1977. Т. 84. № 10. С. 505–507.
 40. Krockina E.M., Skocelias Yu.G., Yumatov E.A. // J. Anapais d'Anatomic pathologique. 1979. V. 24. P. 3–14.
 41. Kvetnansky R., Kopin I.J., Saavedra J.M. // Brain Res. 1978. V. 155. № 2. P. 387–390.
 42. Kvetnanaky R., Weia V.K., Kopin I.J. // In: Catecholamines. Basic and Clin. Frontiers. Eds.: Usdin B., Kopin I.J., Barchas J.S., N.Y.: Pergamon Press, 1979, V. 1. P. 684–686.
 43. Nakagawa R., Tanaka M., Kohno Y., Noda Y., Nagasaki N. // Pharmacol. Biochem. Behav. 1991. V. 14. № 5. 729–732.
 44. Юматов Е.А., Кияткин Е.А. // Журн. высш. нерв. деят. 1981. Т. 31. № 4. С. 878–882.
 45. Юматов Е.А., Быкова Е.В. // Физиол. журн. СССР. 1987. № 8. С. 1052–1056.
 46. Юматов Е.А., Полесская М.М. // Нейрофизиология. 1981. Т. 13. № 5. С. 506–514.
 47. Юматов Е.А. // Вестник Российской академии медицинских наук. 1995. № 11. С. 9.
 48. Вальдман А.В. // Вестник АМН СССР. 1987. № 6. С. 11–15.
 49. Yumatov E.A., Pertsov S.S. // Journal of Neurology & Neuroscience. 2016. V. 7. № 5. P. 145.
 50. Piper D.W., Greig M., Shinnors J. et al. // Digestion. 1978. V. 18. № 5–6. P. 303–309.
 51. Юматов Е.А., Скоцеляс Ю.Г. // Журн. высш. нерв. деят. 1979. Т. 29. № 2. С. 345–352.
 52. Вейн А.М., Судаков К.В., Левин Я.И., Юматов Е.А., Ковров Г.В., Стрыгин К.Н. // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2001. Т. 87. № 3. С. 289–295.
 53. Hirotsu C., Tufik S., Andersen M.L. // Sleep Sci. 2015. V. 8. № 3. P. 143–52.
 54. Дарвин Ч. // О выражении эмоций у человека и животных. СПб.: Питер, 2001. 384 с.
 55. Sudakov K.V., Belova T.I., Yumatov E.A. // J. Endocrinology. 1985. V. 19. P. 39–45.
 56. Анохина И.П., Иванова Т.М., Скоцеляс Ю.Г., Юматов Е.А. // Журн. высш. нерв. деят. 1985. № 2. С. 348–353.
 57. Ашмарин И.П. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1988. № 3. С. 3–8.
 58. Юматов Е.А., Скоцеляс Ю.Г., Гехт К. // Журн. высш. нерв. деят. 1984. Т. 34. № 4. С. 411–423.
 59. Трофимова Я.И., Ратсак Р., Яновский К., Оеме Р., Судаков К.В., Юматов Е.А. // Журн. высш. нерв. деят. 1991. Т. 41. № 3. С. 558–563.
 60. Salieva R.M., Yanovskii K., Ratsak R., Trofimova Ya.I., Oeme P., Sudakov K.V., Yumatov E.A. // J. Neuroscience and Behavioral Physiology. 1992. V. 22. № 4. P. 275–279.
 61. Юматов Е.А., Мещерякова О.А. // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 1990. № 10. С. 346–348.
 62. Юматов Е.А. // Пролактин в механизмах устойчивости к эмоциональному стрессу. В кн. Экспериментальный стресс и прикладная физиология. Психоэмоциональный стресс. М.: НИИ Норм. физиологии им. П.К. Анохина РАМН, 1992. Т. 1. С. 57–71.
 63. Yumatov E.A. // Substance P in central peptidergic mechanisms of resistance to emotional stress. In: Perspectives on Research in Emotional Stress. Systems Research in Physiology. Amsterdam: Gordon and Breach Sci. Publ., 1989. V. 3. P. 29–44.
 64. Юматов Е.А., Поннай М., Ратсак Р. // Ж. Бюлл. эксп. биол. и мед. 1985. № 4. С. 397–401.
 65. Юматов Е.А., Анохина И.П., Мезенцева Л.Н., Скоцеляс Ю.Г. // Журн. высш. нерв. деят. 1985. № 3. С. 570–573.
 66. Юматов Е.А., Салиева Р.М. // Журн. высш. нерв. деят. 1993. Т. 43. № 2. С. 318–325.
 67. Юматов Е.А. // Пептидно-нейромедиаторные механизмы устойчивости к эмоциональному стрессу. В кн. Стресс и психологическая патология. М.: Московский НИИ психиатрии, 1983. С. 7–12.

Duality of the Nature of Emotions and Stress: Neurochemical Aspects

E. A. Yumatov

P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia

The article deals with the biological nature of emotions and emotional stress. Various views on the biological role and causes of negative and positive emotions are presented in modern theories of emotions. “Biological theory of emotions” P.K. Anokhin points out the key role of emotions in the systemic organization of purposeful behavior and gives a general description of the development of emotions at the initial and final stages of behavior formation. According to the “Information theory of emotions” P.V. Simonov, the degree of expression of emotion depends on the biological or social need and the difference between the necessary information and the one that the individual actually owns to achieve the goal. The article presents the “Dynamic Theory of Emotions”, which characterizes the consistent development of positive, negative emotions at different stages of purposeful behavior, taking into account the changing ratios of the predicted probability and the actual achievement of the result, as well as individual characterological personality traits. “Dynamic theory of emotions” most fully reveals the origin, biological role and participation of emotions at different stages of the formation of goal-directed behavior. The main theoretical provisions of the “Dynamic Theory of Emotions” were confirmed by a comprehensive experimental analysis of the psychophysiological state of students. Educational activity is a real model of behavior that reflects the general biological patterns of the development of emotions and emotional stress. Emotional stress is primarily formed in the mental activity of the brain in the form of pronounced negative emotions that arise in conflict behavioral situations in which the subject is unable to satisfy his strong dominant need for a long time. Emotional stress has a dual nature: one of the sides has a biologically negative – pathogenetic impact on health, the other – a positive value for the adaptation of individuals, self-preservation of life and evolutionary change in species. Two processes can be seen in the neurochemical mechanisms of emotional stress: one is negative, associated with the development of pathological manifestations of stress; the second is positive, aimed at adaptation and increasing resistance to stress.

Keywords: emotions, emotional stress, psychosomatic diseases, health, adaptation, evolution, behavior, neurochemistry

АНТИАГРЕГАНТНЫЕ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА НОВОГО
ПРОИЗВОДНОГО АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ И КАРНОЗИНА© 2022 г. О. И. Куликова¹, *, Т. Н. Федорова¹, А. А. Шабалина¹, Д. С. Бережной¹,
С. Л. Стволинский¹, А. В. Лопачев¹, О. А. Музычук¹, М. М. Танащян¹¹ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва, Россия

Поступила в редакцию 27.07.2022 г.

После доработки 28.07.2022 г.

Принята к публикации 29.07.2022 г.

Поиск эффективных препаратов антиагрегантного и антиоксидантного действия, с высокой степенью биологической активности и меньшим количеством побочных эффектов является актуальной задачей. Для решения этой задачи из ацетилсалициловой кислоты и природного антиоксиданта и карнозина нами было синтезировано новое конъюгированное соединение салицил- β -аланил-L-гистидин (салицил-карнозин, СцК). Целью работы явилась оценка антиагрегантного действия СцК в присутствии физиологического индуктора агрегации тромбоцитов человека (аденозинфосфата, АДФ) и антиоксидантного действия в модели Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции липопротеинов низкой и очень низкой плотности, полученных из сыворотки крови пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями *in vitro*. Полученные результаты свидетельствуют о способности СцК значительно снижать агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ *in vitro*, что сопоставимо с эффективностью ацетилсалициловой кислоты; в то же время карнозин и салициловая кислота не выявили антиагрегационной способности в данных условиях. Все исследованные соединения обладали сходной эффективностью в отношении снижения уровня липидных гидроперекисей в диапазоне концентраций от 50 до 500 мкМ. Увеличение длительность латентного периода хемилюминесценции липопротеинов сыворотки крови, характеризующего антиоксидантную активность исследуемых соединений, также происходило пропорционально их концентрации в пробе. Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что СцК сохраняет свойства антиагреганта и антиоксиданта, регистрируемые в крови пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями *in vitro*. В целом, новое соединение может стать эффективным препаратом в лечении пациентов с цереброваскулярными заболеваниями.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, ацетилсалициловая кислота, карнозин, салицил-карнозин, антиоксидантная защита, антиагрегантное действие, тромбоциты, липопротеины

DOI: 10.31857/S1027813322040148

ВВЕДЕНИЕ

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) занимают ведущее место в структуре общей заболеваемости, инвалидизации и смертности работоспособного населения. Ишемический инсульт является многофакторным заболеванием, однако практически все нарушения мозгового кровообращения, независимо от их патогенетической гетерогенности, происходят на фоне нарушений гемореологии и системы гемостаза, дисфункции эндотелия и активации системного воспалительного ответа [1]. Гиперагрегация тромбоцитов является значимым фактором повреждения эндотелия сосудов, риска атеросклероза, артериального тромбоза и одной из основных причин развития

острого ишемического инсульта (ИИ), транзиторных ишемических атак (ТИА) и инфаркта миокарда [2, 3]. В связи с этим, ингибирование гиперагрегации тромбоцитов представляется важной мерой не только профилактики, но и лечения ЦВЗ, что имеет жизненно важное значение для здоровья человека [4]. В настоящее время антиагрегантная терапия является ключевым фармакологическим подходом к первичной и вторичной профилактике острого ИИ или ТИА [5–8]. При этом наиболее широко используемым антиагрегантным препаратом является аспирин (ацетилсалициловая кислота, АСК), эффективность которого при назначении в острый период ИИ подкреплена данными доказательной медицины [8]. Мета-анализ 287 исследований, включающих более 200 тысяч пациентов показал, что назначение антитромбоцитарной терапии сократило число случаев нефатального инсульта на 25%, а смертности от ЦВЗ –

* Адресат для корреспонденции: 125367 Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80; тел.: +7-495-490-24-09; e-mail: kulikova@neurology.ru.

на 23%; кроме того, аспирин на 50% снижает риск развития инсульта [9]. Эффективность аспирина обусловлена блокированием опосредованного тромбоксаном (ТХА₂) пути агрегации тромбоцитов [10]. Тем не менее, 25–40% пациентов могут быть устойчивыми к его эффектам [11, 12]. Аспиринорезистентность может быть связана с тяжестью заболевания, дозой препарата, генетическими факторами, воспалением, сахарным диабетом, гиперлипидемией, курением и приемом наркотиков [13–18]. Невосприимчивость тромбоцитов к стимуляции *ex vivo* после инсульта (или повторных острых сосудистых эпизодов) может быть обусловлена их функциональным истощением [19] и может стать причиной повторного ИИ [20–22]. Кроме того, антитромбоцитарные препараты имеют ряд побочных эффектов, включая внутреннее и длительное кровотечение, желудочно-кишечное раздражение и внутричерепное кровоизлияние в более серьезных случаях [23].

Аспирин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и в течение 20 мин путем деацетилирования эстеразами преобразуется в салициловую кислоту (СК), при этом период полураспада СК в плазме крови зависит от дозы и составляет от 2 до 30 часов [24]. Таким образом, большая часть биологической активности аспирина может быть отнесена к его первичному метаболиту, СК [25].

Известно, что нарушение кровоснабжения головного мозга при ИИ инициирует каскад патофизиологических событий, приводящих к гибели нервной ткани в очаге повреждения. Основным молекулярным механизмом, приводящим к дестабилизации нейрональных мембран и развитию окислительных повреждений мембраносвязанных липидов и белков, является окислительный стресс (ОС) [26]. В этих условиях целесообразно использование нейропротекторных препаратов антиоксидантного действия. Однако на сегодняшний день нет препаратов с доказанной клинической эффективностью [27].

Известно, что АСК может ингибировать провоспалительный каскад и ОС, которые приводят к повреждению эндотелия сосудов [28]. Эти эффекты обусловлены способностью салицилатов проявлять антиоксидантное действие, характеризующееся нейтрализацией ОН-радикала, ингибированием “окислительного взрыва” нейтрофилов, хелатированием переходных металлов и активированием синтеза оксида азота [29].

Среди перспективных нейропротекторов представляет интерес природный дипептид карнозин (β-аланил-L-гистидин), характеризующийся высокой антиоксидантной активностью. Прямое нейропротекторное действие карнозина показано как на нейрональных культурах в условиях глюкозо-кислородной депривации, так и на раз-

личных моделях ишемии головного мозга у экспериментальных животных [30]. Однако, для достижения стабильного протекторного эффекта карнозина у человека требуется введение избыточных доз, чтобы компенсировать его гидролиз под действием специфической дипептидазы — сывороточной карнозины. Повысить эффективность карнозина можно путем связывания в структуру, недоступную для фермента.

Следовательно, поиск эффективных препаратов антиагрегантного и антиоксидантного действия с, с высокой степенью биологической активности и меньшим количеством побочных эффектов является актуальной задачей. Для решения этой задачи из АСК и карнозина нами было синтезировано новое конъюгированное соединение салицил-β-аланил-L-гистидин (салицил-карнозин, СцК) [31, 32], устойчивое к действию сывороточной и тканевой карнозины. При моделировании ацетатной язвы слизистой оболочки желудка у крыс полученное соединение проявляет высокую противоязвенную активность, обеспечивая уменьшение размеров очага повреждения и ускорение его заживления [33].

Исходя из вышеизложенного, целью работы явилась оценка антиагрегантного действия СцК в присутствии физиологического индуктора агрегации тромбоцитов человека (аденозинфосфата, АДФ) и антиоксидантного действия в модели Fe²⁺-индуцированной хемилюминесценции липопротеинов низкой и очень низкой плотности, полученных из сыворотки крови пациентов с хроническими ЦВЗ *in vitro*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследуемые соединения. Ацетилсалициловая и салициловая кислота (Хэбэй Цзихэн Групп Фармасьютикал Ко. Лтд, Китай), карнозин (Namar Chemicals, Япония) и салицил-карнозин, синтезированный в отделе химии физиологически активных веществ ФГБУН Институт молекулярной генетики РАН (Москва). В качестве индуктора агрегации тромбоцитов (АТ) использовали АДФ (РЕНАМ, Россия).

С целью исследования влияния вышеуказанных соединений на агрегационные свойства тромбоцитов *in vitro* были использованы образцы крови 71 человека (34 мужчин и 37 женщин): 30 молодых здоровых добровольцев со средним возрастом 34.5 ± 8 лет и 41 пациент со средним возрастом 57.7 ± 7 лет с проявлениями хронической цереброваскулярной патологии (ХЦВП), находившихся на лечении в ФГБНУ Научный центр неврологии и не принимавших препаратов с антиагрегантным механизмом действия в течение как минимум последних 2 нед. У всех пациентов было получено информированное согласие.

Образцы крови были получены при кубитальной венопункции в утренние часы, натощак, с использованием вакуумных пробирок с 3.8% цитратом натрия, предназначенных для исследования плазмы крови в клинической лаборатории. Исследование биоматериала проводили в лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики с клинической лабораторной диагностикой и в лаборатории клинической и экспериментальной нейробиологии ФГБНУ “Научный центр неврологии” (Москва).

Исследование агрегации тромбоцитов. Для исследования антиагрегационных свойств СцК в качестве соединений сравнения были взяты карнозин, салициловая кислота (СК) и ацетилсалициловая кислота (АСК), которая широко применяется в качестве антиагреганта [34, 35].

Обогащенную тромбоцитами плазму (ОТП) получали центрифугированием цитратной крови в течение 10 мин при 800 об./мин, бедную тромбоцитами плазму (БТП) — центрифугированием при 3000 об./мин в течение 10 мин.

Образцы ОТП каждого пациента аликвотировали на 5 частей:

1. АДФ-АТ/контроль (базовый уровень)
2. АДФ-АТ+ СцК (АДФ-АТ/СцК)
3. АДФ-АТ+ АСК (АДФ-АТ/АСК)
4. АДФ-АТ+ карнозин (АДФ-АТ/Карн)
5. АДФ-АТ+ СК (АДФ-АТ/СК).

АТ определяли по стандартной схеме на лазерном агрегометре “Биола” турбодиметрическим методом по методу Born G. [35–38]. Для исследования базового уровня АТ в измерительную кювету с образцом добавляли индуктор — АДФ в конечной концентрации 10^{-6} М (АДФ-АТ)

Результаты АТ (в %) показывают степень светопропускания плазмы после добавления к ней индуктора агрегации. Светопропускание в БТП принимается за 100%, ОТП — за 0%. Для оценки эффективности влияния соединений на АТ, базовые растворы исследуемых соединений вносили в кювету с ОТП до конечной концентрации 2.5 мМ и инкубировали 10 мин при 37°C, после чего добавляли индуктор (АДФ) и проводили измерение АТ. Измерение проводили при 37°C и перемешивании магнитной мешалкой со скоростью 900 об./мин. Время регистрации АТ составляло 10 мин. Добавляемое количество соединений *in vitro* к исследуемому образцу ОТП рассчитано, исходя из применяемых дозировок *in vivo* для АСК — 75 мг/кг.

Эффективным ингибированием АТ под действием соединения принимали снижение АТ относительно базового уровня на 30% и более. Снижение АТ относительно базового уровня менее чем на 30% или ее увеличение (инвертная реакция) принимали за отсутствие или недостаточность эффекта соединения, что свидетельствовало

о наличии лабораторной фармакорезистентности.

Снижение агрегации тромбоцитов рассчитывалось относительно базового уровня, принятого за 100% по формуле: $(\text{Basic Level-AT Sub}) \times 100 / \text{Basic Level}$

Антиоксидантная активность. Оценку антиоксидантной активности исследуемых соединений проводили на модели Fe^{2+} -индуцированного окисления суммарной фракции липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП) [39]. Из крови 41 пациента с ХЦВП выделяли ЛПНП в системе хлористого кальция с гепарином следующим образом: к 200 мкл сыворотки добавляли 2000 мкл 0.28% CaCl_2 и 40 мкл 1% гепарина, оставляли при комнатной температуре на 5 мин и затем центрифугировали при 3000 об./мин, в течение 15 мин. После центрифугирования надосадочную жидкость отбрасывали, а к осадку ЛПНП добавляли 800 мкл фосфатного буфера, pH 7.45 (60 мМ KH_2PO_4 , содержащего 105 мМ КСl) и осторожно перемешивали. Кювету с суспензией ЛПНП помещали в измерительную камеру хемилюминометра “Luminometer-1251” (LKB, Швеция). Для иницирования хемилюминесцентной реакции в кювету, содержащую 100 мкл суспензии ЛПНП вносили 100 мкл раствора FeSO_4 в конечной концентрации 2.5 мМ и измеряли следующие параметры ХЛ:

- амплитуда быстрой вспышки ХЛ (h, мВ), характеризующая уровень преобразованных продуктов ПОЛ (преимущественно гидроперекисей липидов) во фракции ЛПНП;

- латентный период (τ , с) в развитии ХЛ между быстрой вспышкой и максимальной интенсивностью ХЛ, свидетельствующая о резистентности субстрата к дальнейшему окислению. Длительность τ зависит от соотношения про- и антиоксидантов в изучаемой системе и характеризует ее антиоксидантный потенциал [40].

Статистический анализ. Анализ полученных данных проведен с помощью пакета STATISTICA 12. (StatSoft). Предварительный анализ нормальности распределения данных проводился по критерию Колмогорова—Смирнова при уровне значимости 0.05. Для анализа данных использовали дисперсионный анализ ANOVA, В случае данных по агрегации тромбоцитов с ненормальным распределением, для сравнения различий между группами использовали медиану (Me) и значения 25% нижнего и 75% верхнего квартилей (Q1—Q3). Для сравнения групп использовали критерий Краскела—Уоллеса с последующим попарным сравнением по Манну—Уитни. Для анализа данных антиоксидантной активности использовали аналогичные непараметрические тесты: тест Краскела—Уоллеса для дисперсионного анализа и тест Манна—Уитни для последующих парных

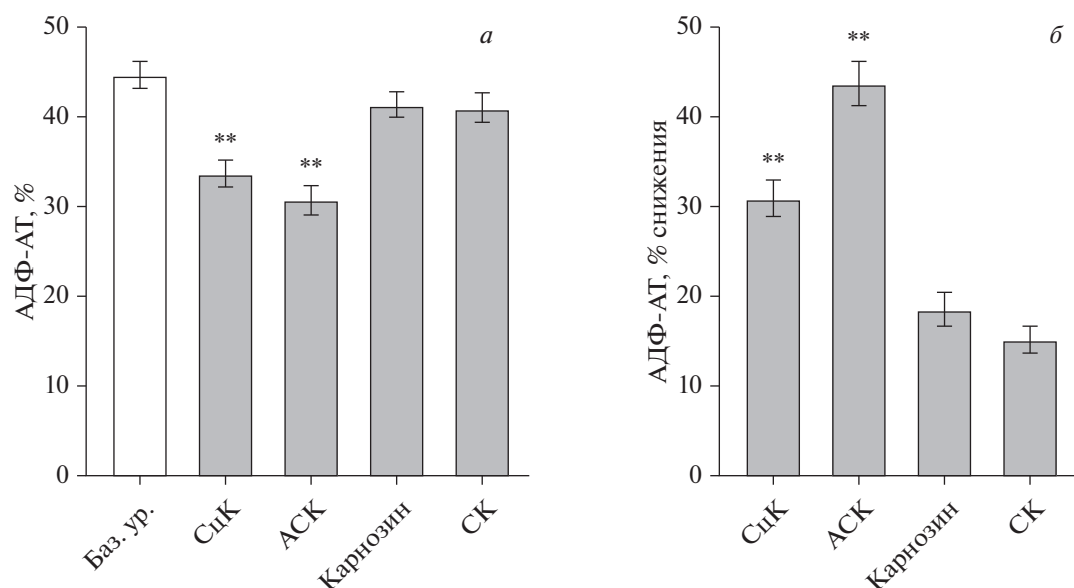


Рис. 1. Влияние СцК, АСК, Карнозин и СК на АДФ-индуцированную АТ: *а* – абсолютные значения АДФ-АТ в среднем по группе, %; *б* – средний по группе процент снижения АДФ-АТ под действием СцК, АСА, Карнозин и СК относительно базового уровня; ** $p < 0.001$ относительно базового уровня (Баз. ур.).

сравнений. Все значения в тексте и на рисунках представлены в виде среднего со стандартным отклонением $m \pm SEM$, уровень значимости составляет $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность антиагрегантного действия исследуемых соединений на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов в исследовании *in vitro*. Предварительный факторный анализ значений АДФ-АТ выявил различия уровня агрегации тромбоцитов между исследованными группами: ANOVA $F(4, 355) = 14.79$, $p < 0.001$. Полученные данные указывают на наличие антиагрегантного эффекта в системе АДФ-АТ у исследованных соединений (рис. 1а). АТ в среднем по группе без введения исследуемых препаратов составила $44.71 \pm 1.45\%$; при введении СцК и АСК АТ составила $33.68 \pm 1.51\%$ и $30.67 \pm 1.63\%$, соответственно; а при введении Карн и СК – 41.39 ± 1.39 и $41.06 \pm 1.64\%$, соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о способности СцК значимо снижать АТ, индуцированную АДФ *in vitro*, что сопоставимо с эффективностью стандартного препарата АСК; в то же время Карн и СК не выявили антиагрегационной способности в данных условиях.

Далее для каждого соединения мы выделили группы, в которых АТ снижалась под действием изучаемых соединений (рис. 1б). Наиболее эффективное снижение АТ относительно базового уровня наблюдалось под действием АСК – на $49.64 \pm 2.42\%$ ($n = 58$, $p < 0.001$), а также под дей-

ствием СцК – на $42.83 \pm 2.02\%$ ($n = 61$, $p < 0.001$). Внесение в пробу СК и Карн не приводило к значимому снижению АТ и составило в среднем $9.03 \pm 2.06\%$ ($n = 52$, $p = 0.08$) и $17.14 \pm 2.31\%$ ($n = 50$, $p = 0.051$) соответственно.

Также для изучения и анализа зависимости антиагрегантного эффекта соединений от исходного уровня АТ все исследованные образцы были дополнительно разделены на группы: в общей выборке было выделено 17 образцов от пациентов с пониженным базовым уровнем АТ (5–35%), и 54 образца с нормальным и повышенным уровнем АТ (более 36%).

В группе пациентов с повышенным и нормальным базовым уровнем АТ ($n = 54$) эффективное ингибирование АДФ-АТ выявлено под действием АСК и СцК, при этом эффект СцК (в 65% случаев) оказался сопоставим с эффектом АСК (в 69% случаев) и составил 47.15% [ДИ: 25.10; 55.23] и 52.26 [ДИ: 28.16; 61.38]%, соответственно ($p < 0.001$ относительно базового уровня). Напротив, для карнозина и салициловой кислоты в образцах этой группы пациентов выявлялось отсутствие эффекта ингибирования АДФ-АТ (эффективное ингибирование наблюдалось в 13 и 9% случаев соответственно), а процент ингибирования составил в среднем 17.82% [ДИ: 10.54; 24.37] и 14.64% [ДИ: 5.90; 20.50] (табл. 1).

В образцах пациентов со сниженной базовой АТ ($n = 17$) в большинстве случаев преобладало отсутствие индивидуальной чувствительности тромбоцитов ко всем исследуемым соединениям и/или инвертный ответ: в 89% случаев для карно-

Таблица 1. Сравнительный анализ эффективности антиагрегационных свойств исследуемых соединений на АДФ-АТ в группе пациентов с повышенным и нормальным базовым уровнем АТ ($n = 54$)

Соединение	% ингибирования АДФ-АТ	Частота случаев эффективного ингибирования, %	ДИ –95%	ДИ +95%
СцК	47.15	65	25.10	55.23
АСК	52.26	69	28.16	61.38
СК	14.64	9	5.90	20.50
Карнозин	17.82	13	10.54	24.37

Примечание: ДИ – 95% доверительные интервалы.

зина, в 92% – для СцК, в 95% – для АСК, в 86% – для СК.

Оценка антиоксидантного действия исследуемых соединений на модели Fe^{2+} -индуцированной ХЛ липопротеинов сыворотки крови человека *in vitro*. Был проведен статистический анализ представленных данных по двум параметрам (уровень липидных гидроперекисей, h и латентный период ХЛ, t) для контрольной группы, группы с СцК, АСК, СК и карнозином в диапазоне концентраций всех исследуемых соединений от 50 до 1000 мкМ. Поскольку по обоим параметрам распределение оказалось не нормальным, для дисперсионного и апостериорного анализа использовали непараметрические тесты – тест Краскела–Уоллеса и критерий Манна–Уитни.

Оценка влияния исследуемых соединений на уровень липидных гидроперекисей. Проведенный дисперсионный анализ значений уровня липидных гидроперекисей для каждой концентрации не показал наличие значимых различий между исследуемыми веществами в концентрациях 50–500 мкМ. В концентрации 1000 мкМ выявлены значимые различия: Kruskal–Wallis $H(4, 124) = 13.73$ $p = 0.0033$.

Как видно из рис. 2, все исследуемые соединения снижали уровень липидных гидроперекисей пропорционально их концентрации. Дальнейший *post-hoc* анализ показал наличие достоверных различий между карнозином и остальными исследуемыми веществами, карнозин наиболее эффективно снижал уровень гидроперекисей в концентрации 1000 мкМ (на $48.2 \pm 2.1\%$), в то время как СцК, АСК и СК достигали максимума своей эффективности в 500 мкМ (СцК снижал на $35.5 \pm 1.9\%$; АСК $40.1 \pm 1.8\%$; СК на $35.5 \pm 1.7\%$) и дальнейшее увеличение концентрации не приводило к снижению уровня гидроперекисей.

Таким образом, по результатам данного анализа можно заключить, что все исследованные вещества обладали сходной эффективностью в отношении снижения уровня липидных гидроперекисей в концентрациях от 50 до 500 мкМ.

Оценка влияния исследуемых соединений на уровень антиоксидантной активности. Проведенный дисперсионный анализ значений длительности латентного периода ХЛ (τ , с), отражающего уровень антиоксидантную активность соединений, для каждой концентрации не показал наличие значимых различий между исследуемыми веществами во всех изученных концентрациях.

Дальнейший анализ данных показал, что все вещества увеличивали длительность латентного периода пропорционально концентрации в пробе. При этом значимое увеличение латентного периода относительно контроля для салицилат-карнозина (на $41.3 \pm 6.8\%$) и АСК (на $30.1 \pm 9.1\%$) наблюдалось начиная с концентрации 250 мкМ, а для карнозина (на $31.7 \pm 5.6\%$) и СК (на $31.6 \pm 7.6\%$) – начиная с 50 мкМ (рис. 3). При внесении исследуемых веществ в максимальной изученной концентрации (1000 мкМ) повышение длительности латентного периода не отличалось и составило в среднем 74.8%.

По результатам данного анализа можно заключить, что все исследованные вещества обладают сходной антиоксидантной активностью.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование посвящено оценке антиагрегантного и антиоксидантного действия нового соединения – СцК, синтезированного из ацетилсалициловой кислоты (АСК) и антиоксиданта карнозина. Актуальность работы обусловлена как поиском нейропротекторных препаратов, способных эффективно препятствовать развитию окислительных повреждений ткани головного мозга, развивающихся в условиях ишемии; так и предотвращению побочных эффектов АСК, которая является единственным антиагрегантным препаратом, эффективность которого при назначении в острый период ИИ подкреплена данными доказательной медицины. На основании международных многоцентровых исследований сделано заключение о том, что АСК является наиболее востребованным и перспективным антитромбо-

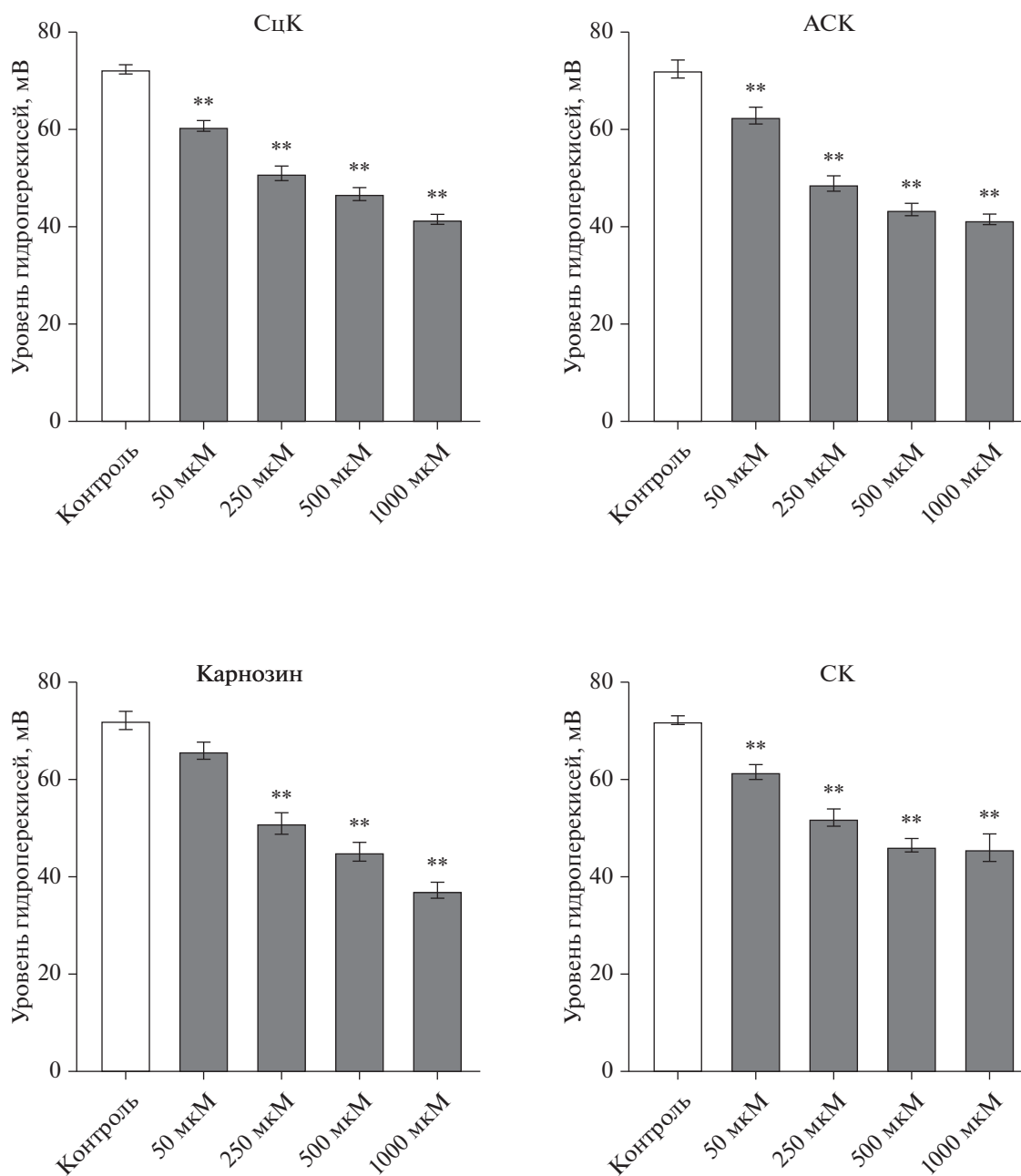


Рис. 2. Оценка влияния исследуемых соединений в диапазоне концентраций 50–1000 μМ на уровень преобразованных липидных гидроперекисей (h); * $p < 0.01$, ** $p < 0.001$ относительно контрольных образцов.

цитарным препаратом в профилактике и лечении ЦВЗ. Таким образом, создание новых форм препаратов с высокой биологической активностью, сочетающих антиагрегантную и антиоксидантную эффективность, не выявляющих побочных эффектов, является новым патогенетически значимым подходом к лечению пациентов с ЦВЗ.

Синтез и физико-химические свойства СцК описаны в работе Kulikova et al., в которой проде-

монстрирована высокая устойчивость СцК к гидролизу тканевыми и сывороточными карнозиназами, а также способность защищать слизистую оболочку желудка крыс от язвенных поражений и способствовать их эпителизации, тем самым преодолевая нежелательные побочные эффекты, присущие АСК [32].

В данном исследовании влияние СцК на агрегационные свойства тромбоцитов пациентов с

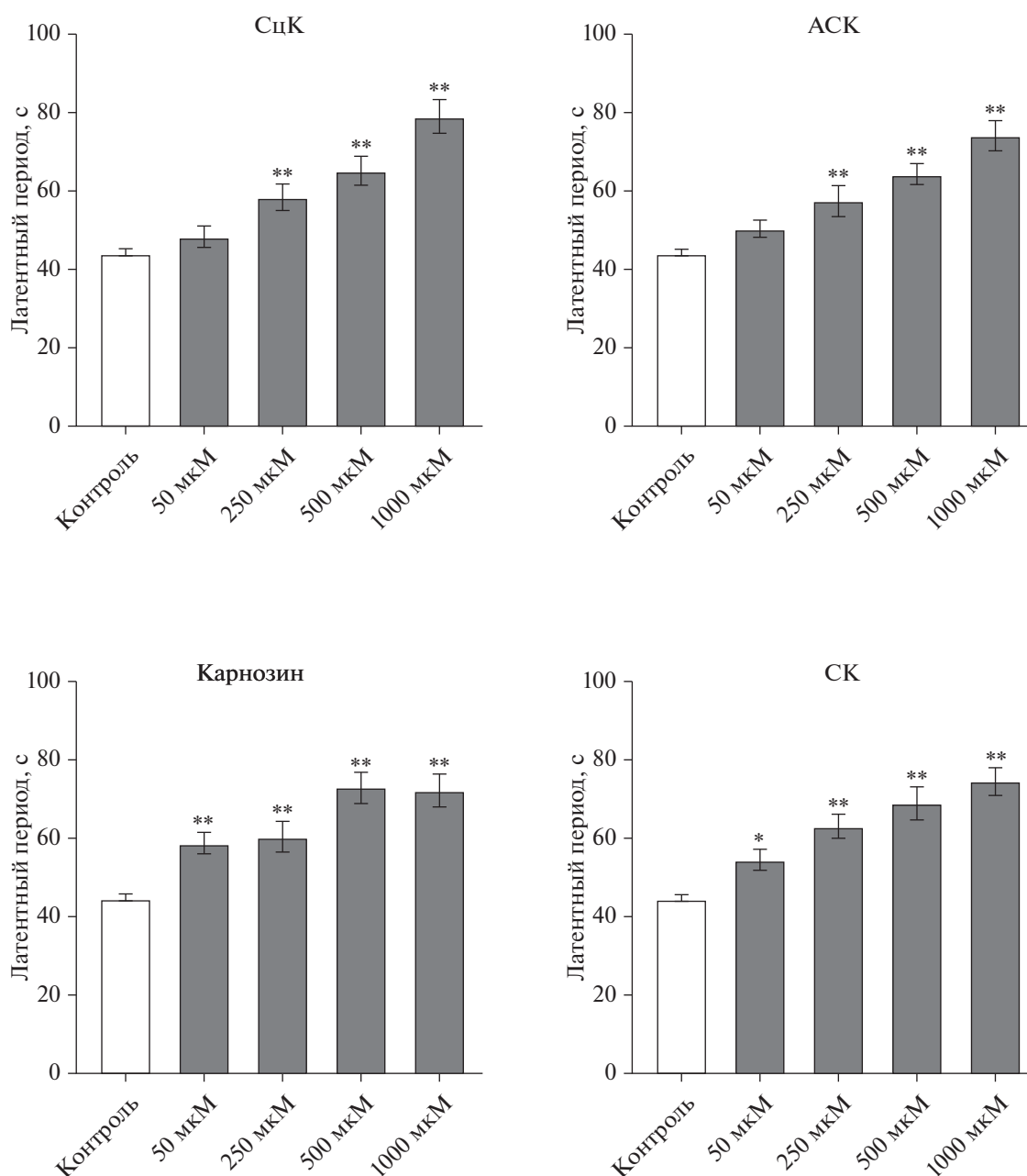


Рис. 3. Оценка влияния исследуемых соединений в диапазоне концентраций 50–1000 мкМ на уровень антиоксидантной активности; * $p < 0.01$, ** $p < 0.001$ относительно контрольных образцов.

ХЦВЗ оценивали с помощью стандартного индуктора агрегации АДФ в сопоставительном аспекте с АСК, СК и карнозином в модели *in vitro*.

При оценке эффективности исследуемых соединений в условиях АДФ-индуцированной АТ было показано, что АТ эффективно предотвращают два препарата – АСК и СцК, в то время как СК и карнозин не оказывают влияния на этот процесс. Следовательно, нами показано наличие выраженного антиагрегантного эффекта у нового

соединения АцК, сопоставимого с эталонным антиагрегантом – АСК. Полученные данные согласуются с пилотными исследованиями, описанными в нашей предыдущей работе [32], в которой антиагрегантная активность СцК, оцениваемая в тромбоцитах крови здоровых лиц, была также сопоставима с АСК.

Важным аспектом данного исследования явилась оценка влияния исследуемых веществ на АТ с учетом базового уровня АТ каждого пациента,

после выделения двух групп: с исходно низким (<35%) АТ и нормальным и повышенным (>36) уровнем АТ. Результаты этого фрагмента исследования также указывают на высокое антиагрегантное действие АцК (снижение АТ в 65% случаев), сопоставимое с АСК (снижение АТ в 69% случаев) у пациентов с нормальным и повышенным уровнем АТ. При этом эффективность СК (снижение АТ в 9% случаев) и карнозина (снижение АТ в 13% случаев) была значимо ниже относительно АСК и СцК.

Для оценки влияния исследуемых соединений на активность процессов ПОЛ и антиоксидантный статус пациентов с ХЦВЗ применялся метод Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции (ХЛ) липопротеинов сыворотки крови, специфичность и информативность которого была показана в предыдущих исследованиях [39]. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что все исследуемые препараты (СцК, АСК, СК и карнозин) снижают уровень гидроперекисей липидов и увеличивают антиоксидантную активность. Показано, что все исследованные вещества обладали сходным по эффективности антиоксидантным действием.

Результаты данного исследования согласуются с проведенным нами ранее, в котором на ЛПНП, выделенных из сыворотки крови здоровых лиц, выявлена высокая антиоксидантная активность 500 мкМ СцК, сопоставимая со стандартным антиоксидантом Тролоксом [32]. Показанное нами антиоксидантное действие АСК и СК подкрепляется литературными данными о способности АСК ингибировать провоспалительный каскад и препятствовать развитию окислительного стресса [28]. Механизмы антиоксидантного действия салицилатов (ацетилсалициловой кислоты и главным образом ее метаболита СК) описаны в ряде исследований [29, 41, 42]. В клиническом исследовании, выполненном при участии здоровых добровольцев [43] показано, что прием 300 мг аспирина в день в течение двух недель, защищает ЛПНП от окислительной модификации, вызванной 90 мин ультрафиолетовым облучением. В этих условиях аспирин предотвращал повышение содержания малонового диальдегида в ЛПНП и повышал их электрофоретическую подвижность.

Салицилаты вызывают ингибирующий эффект на экспрессию лектин-подобных рецепторов на эндотелиальных клетках, которые способствуют раннему развитию атеросклероза, внутриклеточных сигнальных процессов, ведущих к запуску проапоптотических, прооксидантных и провоспалительных путей, вызывающих клеточную дисфункцию, связанную с атеросклерозом, и

повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний [29], что открывает перспективу для дальнейшего изучения биологических свойств СцК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенного исследования продемонстрировали, что салицилат–карнозин – СцК сохраняет свойства антиагреганта и антиоксиданта, регистрируемые в крови пациентов с ХЦВЗ *in vitro*. В то же время, данная работа открывает перспективу дальнейших экспериментальных исследований с целью оценки его эффективности на моделях ишемии головного мозга. В целом, новое соединение может стать эффективным препаратом в лечении пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках гос. задания ФГБНУ “Научный центр неврологии”, номер темы АААА-А20-120052790037-4.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Этическое одобрение. Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 года и ее последующим изменениям.

Информированное согласие. От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сулина З.А., Танащян М.М., Домашенко М.А. // *Анналы клин. и эксперим. неврологии*. 2007. Т. 1. № 1. С. 10–16.
2. Haybar H., Khodadi E., Zibara K., Saki N. // *Cardio-vasc. Hematol. Disord. Drug Targets*. 2018. V. 18. № 2. P. 153–161.
3. Raber I., McCarthy C.P., Vaduganathan M., Bhatt D.L., Wood D.A., Cleland J.G.F., Blumenthal R.S., McEvoy J.W. // *Lancet*. 2019. V. 393 № 10186. P. 2155–2167.
4. Gu Y., Sheng R., Wu J., Zhou Y., Qin Z.-H. // *Thromb. Res*. 2018. № 171. P. 121–129.
5. Donnan G.A., Fisher M., Macleod M., Davis S.M. // *Lancet*. 2008. № 371. P. 1612–1623.
6. Kiernan T.J., Yan B.P., Jaff M.R. // *J Vasc Surg*. 2009. № 50. P. 431–439.

7. *Танащян М.М., Раскуражнев А.А., Кузнецова П.И.* // Проф. мед. 2018. Т. 21. № 5. С. 124–129.
8. *Fiolaki A., Katsanos A.H., Kyritsis A.P., Papadaki S., Kosmidou M., Moschonas I.C., Tselepis A.D., Giannopoulos S.* // J. Neurol. Sci. 2017. № 376. P. 112–116.
9. Antithrombotic Trialists' Collaboration // BMJ. 2002. V. 324. № 7329. P. 71–86.
10. *Meade E.A., Smith W.L., DeWitt D.L.* // J. Biol. Chem. 1993. V. 268. № 9. P. 6610–6614.
11. *Hankey G.J., Eikelboom J.W.* // Lancet. 2006. Vol. 367. № 9510. P. 606–617.
12. *Hovens M.M.C., Snoep J.D., Eikenboom J.C.J., van der Bom J.G., Mertens B.J., Huisman M.V.* // Am. Heart J. 2007. V. 153. № 2. P. 175–181.
13. *Fitzgerald R., Pirmohamed M.* // Pharmacol. Ther. 2011. V. 130. № 2. P. 213–225.
14. *Hovens M.M.C., Snoep J.D., Groeneveld Y., Tamsma J.T., Eikenboom J.C., Huisman M.V.* // J. Thromb. Haemost. 2007. V. 5. № 7. P. 1562–1564.
15. *Cattaneo M.* // J. Thromb. Haemost. 2007. № 5. P. 230–237.
16. *Jeon S.B., Song H.S., Kim B.J., Kim H.J., Kang D.W., Kim J.S.* // Eur. Neurol. 2010. № 64. P. 51–57.
17. *Ozben S., Ozben B., Tanrikulu A.M., Ozer F., Ozben T.* // J. Neurol. 2011. № 258. P. 1979–1986.
18. *Танащян М.М., Домашенко М.А., Раскуражнев А.А.* // Анналы клин. и эксперим. неврол. 2016. Т. 10. № 1. С. 41–46.
19. *Alberts M.J., Bergman D.L., Molner E., Jovanovic B.D., Ushiwata I., Teruya J.* // Stroke. 2004. V. 35 № 1. P. 175–8.
20. *Yi X., Zhou Q., Lin J., Chi L.* // Int. J. Stroke. 2013. № 8. P. 535–539.
21. *Zheng A.S.Y., Churilow L., Colley R.E., Goh C., Davis S.M., Yan B.* // JAMA Neurol. 2013. № 70. P. 208–213.
22. *Kim J.T., Suk-Hee H., Lee J.S., Choi M.J., Choi K.H., Nam T.S.* // PLoS One. 2015. № 10. e0120743.
23. *Adam F., Khatib A.M., Lopez J.J., Vatiер C., Turpin S., Muscat A., Soulet F., Aries A., Jardin I., Bobe R., Stepanian A., de Prost D., Dray C., Rosado J.A., Valet P., Feve B., Siegfried G.* // Blood. 2016. № 127. P. 908–920.
24. *Needs C.J., Brooks P.M.* // Clin. Pharmacokinet. 1985. V. 10. № 2. P. 164–77.
25. *Choi H.W., Tian M., Song F., Venereau E., Preti A., Park S.W., Hamilton K., Swapna G.V., Manohar M., Moreau M., Agresti A., Gorzanelli A., De Marchis F., Wang H., Antonyak M., Micikas R.J., Gentile D.R., Cerione R.A., Schroeder F.C., Montelione G.T., Bianchi M.E., Kleszig D.F.* // Mol. Med. 2015. V. 21. № 1. P. 526–535.
26. *Pisoschi A.M., Pop A.* // Eur. J. Med. Chem. 2015. V. 5. № 97. P. 55–74.
27. *Пирадов М.А., Танащян М.М., Домашенко М.А., Сергеев Д.В., Максимова М.Ю.* // Анналы клин. и эксперим. неврол. 2015. Т. 9. № 1. С. 41–50.
28. *Fuster V., Dyken M. L., Vokonas P.S., Hennekens C.* // Circulation. 1993. V. 87. № 2. P. 659–675.
29. *Baltazar M.T., Dinis-Oliveira R.J., Duarte J.A., Bastos M.L., Carvalho F.* // Curr. Med. Chem. 2011. V. 18. № 21. P. 3252–3264.
30. *Berezhnoy D.S., Stvolinsky S.L., Lopachev A.V., Devyatov A.A., Lopacheva O.M., Kulikova O.I., Abaimov D.A., Fedorova T.N.* // Amino Acids. 2019. № 51. P. 139–150.
31. *Танащян М.М., Федорова Т.Н., Стволинский С.Л., Андреева Л.А., Нагаев И.Ю., Мигулин В.А., Шабалина А.А., Трубицына И.Е., Лопачев А.В., Куликова О.И., Абаимов Д.А.* Средство, обладающее антиагрегантной, цитопротекторной и антиоксидантной активностью. Патент РФ № 2694061 от 09.07.2019 г.
32. *Kulikova O.I., Stvolinsky S.L., Migulin V.A., Andreeva L.A., Nagaev I.Y., Lopacheva O.M., Kulichenkova K.N., Lopachev A.V., Trubitsina I.E., Fedorova T.N.* // Daru. 2020. V. 28. № 1. P. 119–130.
33. *Трубицына И.Е., Стволинский С.Л., Куликова О.И., Федорова Т.Н., Тарасова Т.В., Ефремов Л.И., Михайлова С.Ф., Варванина Г.Г.* // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. 2019. Т. 163. № 3. 58–64.
34. *Dressman J.B., Nair A., Abrahamsson B., Barends D.M., Groot D.W., Kopp S., Langguth P., Polli J.E., Shah V.P., Zimmer M.* // J. Pharm. Sci. 2012. № 101. P. 2653–2667.
35. *Танащян М.М., Хамидова З.М., Ионова В.Г., Костырева М.В., Шабалина А.А.* Способ выявления резистентности к антиагрегантным препаратам у больных с прогрессирующим церебральным атеросклерозом. Патент РФ № 2012106483/15 (009859) от 10.04.2013.
36. *Born G.V.* // Nature. 1962. V. 194. № 37. P. 927–929.
37. *Shabalina A.A., Tanashyan M.M., Kuznetsova P.I., Khamidova Z.M., Roitman E.V.* // Thromb. Res. 2021. V. 200. № 1. S78.
38. *Мирзоян Р.С., Шабалина А.А., Ганьшина Т.С., Курдюмов И.Н., Турилова А.И., Косточка Л.М., Козлов А.В., Аннушкин В.А., Корнилова А.А., Танащян М.М.* // Анналы клин. и эксперим. неврол. 2020. Т. 14. № 3. С. 53–59.
39. *Stvolinsky S.L., Bulygina E.R., Fedorova T.N., Meguro K., Sato T., Tyulina O.V., Abe H., Boldyrev A.A.* // Cell. Mol. Neurobiol. 2010. № 30. P. 395–404.
40. *Fedorova T.N., Logvinenko A.A., Poleshchuk V.V., Illarionov S.N.* // Neurochemical J. 2017. V. 11. № 4. P. 340–345.
41. *Grootveld M., Halliwell B.* // Biochem J. 1986. V. 237. № 2. P. 499–504.
42. *Shi X., Ding M., Dong Z., Chen F., Ye J., Wang S., Leonard S. S., Castranova V., Vallyathan V.* // Mol. Cell. Biochem. 1999. V. 199. № 1–2. P. 93–102.
43. *Steer K.A., Wallace T.M., Bolton C.H., Hartog M.* // Heart. 1997. V. 77. № 4. 333–337.

Anti-Aggregation and Antioxidant Properties of a New Derivative of Acetylsalicylic Acid and Carnosine

O. I. Kulikova^a, T. N. Fedorova^a, A. A. Shabalina^a, D. S. Bereznoy^a, S. L. Stvolinsky^a,
A. V. Lopachev^a, O. A. Muzychuk^a, and M. M. Tanashyan^a

^aResearch Center of Neurology, Moscow, Russia

The search for effective pharmaceutical agents which possess high antiaggregant and antioxidant activity, and simultaneously, lack negative side effects, is a highly relevant task for modern science. In this regard, we evaluated the antiplatelet activity of a new conjugated compound from acetylsalicylic acid and carnosine – salicyl-β-alanyl-L-histidine (salicyl-carnosine, SC) and investigate the antioxidant activity of SC in an *in vitro* model of Fe²⁺-induced chemoluminescence of low and very low density lipoproteins, acquired from blood of patients with chronic cerebrovascular diseases (CCVD). The acquired results indicate that the effectiveness of SC in reducing ADP-induced thrombocyte aggregation *in vitro* is comparable to that of acetylsalicylic acid. At the same time, carnosine and salicylic acid failed to demonstrate any significant antiaggregant effect. All investigated compounds had a similar effect on lipid hydro-peroxides levels, and effectively decreased them in a range of concentrations from 50 to 500 μM. The observed antioxidant activity of compounds, occurred proportionately to their concentration. In conclusion, SC possesses both antiaggregant and antioxidant activity, which is maintained in CCVD patient blood samples *in vitro*. This new compound has the potential to become an effective pharmaceutical agent for treating cerebrovascular disease.

Keywords: cerebrovascular diseases, acetylsalicylic acid, carnosine, salicyl-carnosine, antioxidant defense, anti-aggregation properties, platelet aggregation, lipoproteins

ИЗУЧЕНИЕ КОНФОРМАЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ АЛЬБУМИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ МЕЛАНХОЛИЧЕСКОЙ ДЕПРЕССИИ НА ФОНЕ ФАРМАКОТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СУБНАНОСЕКУНДНОЙ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ

© 2022 г. М. Г. Узбеков^{1, *}, Н. В. Смолина¹, Т. И. Сырейщикова²,
В. В. Бриллиантова¹, Г. Е. Добрецов³, С. Н. Шихов¹

¹Московский НИИ психиатрии Минздрава РФ, Москва, Россия

²Физический институт им. В.П. Лебедева РАН, Москва, Россия

³Научный и клинический центр физико-химической медицины, Москва, Россия

Поступила в редакцию 21.06.2022 г.

После доработки 22.06.2022 г.

Принята к публикации 27.06.2022 г.

Целью исследования было изучение конформации альбумина сыворотки у больных с меланхолической депрессией. Было обследовано 22 пациента с меланхолической депрессией и 54 здоровых добровольца (контроль). Больные с меланхолической депрессией были обследованы в динамике антидепрессивной терапии (венлафаксин – 75–150 мг/сутки): при поступлении в клинику, на 15-й и 30-й дни. Субнаносекундная лазерная разрешенная во времени флуоресцентная спектроскопия с использованием флуоресцентного зонда K-35 (диметиламинонафталеновая кислота N-карбоксихенилимида CAPIDAN) была применена для изучения конформации альбумина. В контроле были выявлены 3 связывающих центра для зонда на молекуле альбумина со временем затухания 1, 3 и 9 наносекунд (амплитуды A_3 , A_2 and A_1 соответственно). Усредненные амплитуды A_3 , A_2 и A_1 в альбумине сыворотки больных с меланхолической депрессией были достоверно выше по сравнению с контролями ($p = 0.025$). После антидепрессивной терапии с использованием венлафаксина было выявлено, что все величины всех трех амплитуд достоверно снижались и были равны величинам амплитуд контролей. Мы полагаем, что изученные параметры могут служить в качестве потенциальных биомаркеров для оценки эффективности проводимой психофармакотерапии.

Ключевые слова: альбумин сыворотки, связывающие центры, флуоресцентный зонд CAPIDAN, лазер, разрешенная во времени спектроскопия, меланхолическая депрессия, фармакотерапия

DOI: 10.31857/S1027813322040215

Депрессия является одним из наиболее распространенных заболеваний в мире, и одной из основных причин потери трудоспособности. Становится очевидным, что в течение последних 10 лет ежегодно около 5–7% людей в популяции в мире страдали от депрессии. Полагают, что в будущем один из 6 человек будет страдать от любой формы депрессии [1]. Депрессия также является фактором риска развития многих серьезных соматических заболеваний. Она усугубляет их течение и создает риск развития осложнений и преждевременной смерти [2, 3]. Депрессии стали большой медико-социальной проблемой, которая в последующие годы будет только ухудшаться [3]. Поэтому всестороннее изучение депрессии и патогене-

тических механизмов этого заболевания является одной из основных задач медицинской науки. Разработка подходов к прогнозу и оценке эффективности терапии депрессий является чрезвычайно важной задачей [4]

В настоящее время прогнозирование эффективности терапии проводится методом “проб и ошибок” [5]. Индивидуальный выбор наиболее эффективного антидепрессанта требует более 1 месяца терапии, тогда как достижение ремиссии достигается за несколько месяцев. Уменьшение периода выбора адекватной, персонализированной терапии является значительным достижением медицинской науки и практики.

Становится понятным, почему огромные усилия прилагают исследователи многих стран мира на уяснение биохимических и, в меньшей степе-

* Адресат для корреспонденции: 107076 Россия, Москва, Потешная ул. д. 3, корп. 10; тел.:8-495-963-76-26; e-mail: uzbekovmg@gmail.com.

ни, биофизических маркеров депрессии, что было бы полезным в диагностическом процессе.

Мы считаем, что нарушения молекулярных процессов при психических заболеваниях могут быть связаны с изменениями конформационного состояния белков, т.е. ориентации белковой молекулы в пространстве (кровь) [6]. В качестве примера можно указать на прионы — белки, у которых нарушена конформация, что ведет к психическим расстройствам [7].

Ранее при помощи метода стационарной флуоресцентной спектроскопии мы показали, что шизофрения, различные типы стресса сопровождаются конформационными изменениями альбумина сыворотки крови [8].

Альбумин сыворотки крови человека (Human Serum Albumin, HSA) составляет приблизительно 60% от массы крови человека. Альбумин выполняет множество функций: поддерживает осмотическое давление крови и окислительно-восстановительный баланс, регулирует проницаемость сосудов и гемостаз; альбумин является эффективным сквенджером (scavenger). Важнейшей функцией альбумина является связывание и транспорт низкомолекулярных соединений в особенности фармакологических препаратов [9].

До настоящего времени нет ответа на вопрос — если концентрация альбумина в крови в нормальных пределах, значит ли это, что молекула альбумина способна нормально выполнять свои функции при патологических состояниях? Для ответа на этот вопрос требовалось создать новую технологию анализа структурных изменений в молекуле альбумина, которая была бы, с одной стороны, высокочувствительной и, с другой стороны, достаточно простой для использования клиническими лабораториями [10].

Целью этой работы была попытка найти параметры, которые отражали бы конформационные изменения молекулы альбумина у больных меланхолической депрессией в процессе фармакотерапии с использованием субнаносекундной флуоресцентной спектроскопии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 22 пациента (14 женщин и 8 мужчин) с меланхолической депрессией (МД) в соответствии с “The Criteria for Melancholic Features Specifiers, The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition/ Test Revision, (DSM-IV-TR)”. Состояние больных в соответствии с Международной классификацией болезней, 10-е издание, клинические модификации (ICD-10-CM) оценивалось как депрессивный

эпизод в рамках биполярного депрессивного расстройства (Тип 2) (F32) или в структуре рекуррентного депрессивного расстройства (F33). Тяжесть заболевания оценивалась при помощи шкалы Гамильтона для депрессии (HAM-D) (21 пункт) [11].

Клиническая картина, критерии включения в и исключения из исследования описаны ранее [12]. Все пациенты на момент госпитализации в Клинику аффективных расстройств Московского НИИ психиатрии не получали, по крайней мере в течение 2-х недель, никакой антидепрессивной терапии.

Все больные дали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о медицинских исследованиях с участием людей и заключением локального этического комитета Московского научно-исследовательского института психиатрии (№ 16, 13.03.2017).

Больные с МД были обследованы в динамике антидепрессивной терапии (венлафаксин — 75–150 мг/день): при поступлении в стационар, на 15 и 30 дни терапии. Контрольная группа (кон.) состояла из 54 добровольцев, которые по клинико-биохимическим параметрам были здоровыми индивидами и были демографически и по возрасту сравнимы с больными МД.

Субнаносекундная лазерная разрешенная во времени флуоресцентная спектроскопия с флуоресцентным зондом K-35 (dimethylaminonaphthalic acid N-carboxyphenylimide, CAPIDAN) была применена для исследования конформации альбумина [13]. (K-35 был синтезирован и любезно предоставлен профессором Б.М. Красовицким и сотрудниками из Института монокристаллов Национальной академии наук Украины, Харьков, Украина).

В экспериментах были использованы лиофилизированные препараты HSA. HSA растворяли в фосфатном буфере, содержащем 0.137 М натрий хлорида и 0.01 М фосфата натрия, pH 7.4. Водный раствор CAPIDAN в концентрации 1.4 мМ, добавляли в желаемой концентрации к раствору HSA в буферном растворе.

Сыворотку крови пациентов разбавляли в 20 раз в фосфатном буфере. К каждой пробе сыворотки добавляли флуоресцентный зонд CAPIDAN в конечной концентрации 30 мкМ. Приблизительной 95% общей интенсивности флуоресценции излучалось молекулами зонда CAPIDAN, связанного с альбумином [13]. Амплитуды затухания зонда были нормализованы с концентрацией HSA сыворотки, так, чтобы молярное отношение CAPIDAN/HSA в пробах было одинаковым.

Таблица 1. Изменения амплитуд затухания флуоресценции зонда CAPIDAN в динамике терапии больных с меланхолической депрессией

Группа	<i>N</i> людей	A_1 деп./ A_1 конт.	A_2 деп./ A_2 конт.	A_3 деп./ A_3 конт.
Контроль	54	1.00 ± 0.02	1.00 ± 0.03	1.00 ± 0.03
До лечения	22	1.23 ± 0.05	1.21 ± 0.04	1.19 ± 0.04
15 дней лечения	20	1.09 ± 0.06	1.09 ± 0.05	1.05 ± 0.05
30 дней лечения	17	0.97 ± 0.07	0.97 ± 0.07	1.03 ± 0.07

Величины амплитуд пациентов были нормализованы на соответствующие величины амплитуд добровольцев (контроль). Деп. – пациенты с депрессией, конт. – контроли. Средние величины представлены как $M \pm m$ при $P < 0.05$.

Затухание флуоресценции зонда CAPIDAN, связанного с альбумином сыворотки измерялось в нано- и пико-секундных диапазонах на новом устройстве, разработанном в Физическом институте им. В.П. Лебедева РАН, для флуоресцентных исследований. В основе устройства был пульсирующий источник света (Pico-Quant laser или LED) с длиной волны 405 или 459 нм и максимальной частотой повторов в 40 МГц. Большая часть экспериментов проводилась при помощи LED (Laser emission diode) при частоте повторов при 10 МГц и максимальной оптической мощности в 30 мкВт. Измерение флуоресценции проводили при длине волны в 535 нм. Фотоумножитель Hamamatsu RMA-182 служил для детектирования фотонов. Устройство Pico-Quant TimeHarp 200 PCI-Board использовалось в качестве скоррелированного по времени счетчиком единичных фотонов. Его конвертор состоял из 4096 каналов для детектирования фотонов с шириной канала в 33 пикосекунды. Длительность возбуждающего импульса составляла приблизительно 700 пикосекунд. Интервал между импульсами был равен 100 наносекунды. Длительность измерения равнялась 10 мин. Устройство было оснащено термостабирированной кюветой, набором интерференционных фильтров для измерений в интервале 450–650 нм и поляризаторами. Все измерения и обработка данных были компьютеризированы при использовании AMD Sempron PC, the Pico-Quant TimeHarp и программное обеспечение FluoFit [14].

До начала экспериментов была определена кинетика затухания флуоресценции калибратора (раствор 3-метоксибензантрона в этаноле). Это давало возможность сравнивать интенсивности флуоресценции, измеренной в разные дни, и использовать калибратор в качестве стандарта ам-

плитуд для вычисления флуоресцирующих молекул зонда CAPIDAN в сыворотке [15].

Полученные данные были статистически обработаны, используя Statistics 6.0 and Excel 2007. Достоверность различий оценивали, используя тест Wilcoxon'a. Данные в табл. 1 для пациентов с МД и добровольцев представлены как $M \pm m$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Взаимодействие зонда CAPIDAN с молекулой альбумина. Ранее нами было показано, что использование субнаносекундной флуоресцентной спектроскопии позволяет выявлять нарушения в связывающих центрах альбумина у больных тревожной депрессией и первого эпизода шизофрении, что было невозможным выявить при использовании метода стационарной флуоресцентной спектроскопии [8]. Такой подход (субнаносекундная флуоресцентная спектроскопия) был применен в настоящей работе.

Если комплекс – альбумин–зонд CAPIDAN – возбудить коротким световым импульсом, то затем после захвата квантов света комплекс начинает излучать флуоресцирующие фотоны, интенсивность которых снижается во времени. Длительность этого процесса составляет несколько десятых наносекунды. Для регистрации таких очень быстрых процессов понадобились вышеприведенные физические методы.

Если все молекулы зонда CAPIDAN, связанные с альбумином, находились в одинаковых условиях среды, то интенсивность флуоресценции F затухала со временем t в соответствии с формулой:

$$F(t) = A \exp(-t/\tau),$$

где, A – амплитуда и τ – константа времени затухания.

Амплитуда A пропорциональна количеству молекул зонда, которые обладают соответствующими временами затухания флуоресценции [15].

Однако, в случае комплекса альбумин–зонд CAPIDAN затухание флуоресценции описывается суммой трех экспонент, а не одной экспонентой, как в случае стационарной флуоресцентной спектроскопии:

$$F(t) = A_1 \exp(-t/\tau_1) + A_2 \exp(-t/\tau_2) + A_3 \exp(-t/\tau_3),$$

где, τ_i – константа времени затухания, A_i – амплитуды.

В обезжиренном альбумине сыворотки человека, выделенном из сыворотки, времена затухания флуоресценции находились в следующих временных интервалах: 7.7–9.5 ns для τ_1 ; 2.8–3.5 ns для τ_2 и 0.7–1.1 ns для τ_3 [16].

Результаты по исследованию больных с меланхолической депрессией. Анализ всех параметров затухания флуоресценции зонда CAPIDAN в сыворотке крови контролей и больных с МД показал, что до начала антидепрессивной терапии средние значения амплитуд A_1 , A_2 и A_3 в сыворотке пациентов были достоверно выше, чем в группе контроля. Были установлены достоверные различия между амплитудами для каждого компонента: A_1 – 117 ± 7 и 142 ± 10 ; A_2 – 358 ± 14 и 420 ± 26 ; A_3 – 371 ± 16 и 433 ± 29 относительных единиц, соответственно, для контролей и МД пациентов. Применение теста Вилкоксона для проб контролей и пациентов выявило достоверные различия A_1 амплитуд между этими группами ($p = 0.025$).

Параметры затухания флуоресценции зонда CAPIDAN были исследованы в динамике психофармакотерапии больных с МД. Было установлено достоверное снижение величины амплитуды A_1 при МД (деп.), нормализованной со средними величинами амплитуды A_1 контролей (конт.) (A_1 деп./ A_1 конт.) для больных с МД после терапии венлафаксином. На 30 день терапии величины амплитуд A_1 у больных МД и контролей были практически одинаковыми. Подобная ситуация была отмечена для амплитуд A_2 и A_3 (табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Связывающие центры альбумина различаются и/или находятся в разном функциональном состоянии. Это объясняет ситуацию, почему флуоресценция зонда CAPIDAN различна. Определяя затухание флуоресценции можно получить более обширную картину состояния связывающих центров альбумина. Поэтому вместо одного усред-

ненного параметра – эффективная концентрация альбумина, который мы получали при использовании метода стационарной флуоресцентной спектроскопии (Uzbekov et al., 2006), у нас появляется возможность оценить состояние трех различных связывающих центров на молекуле альбумина [9].

Амплитуды A_1 , A_2 и A_3 , характеризующие число молекул, связанных с разными связывающими центрами альбумина их взаимосвязь, являются достаточно чувствительными к тем изменениям, которые происходят в молекуле альбумина.

Проведенный анализ показал, что молекулы зонда CAPIDAN первого типа (τ_1 около 9 нс) практически стационарны в их связывающем центре, молекулы второго типа (τ_2 около 3 нс) проявляют медленное тепловое движение, тогда как молекулы зонда CAPIDAN третьего типа (τ_3 около 1 нс) движутся довольно быстро в своем связывающем центре. Это означает, что степень свободы теплового движения молекул зонда CAPIDAN в этих центрах очень сильно отличается друг от друга [9].

Необходимо указать, что если величины каждой амплитуды в уравнении, представленном выше, изменяются при различных экспериментальных условиях (например, при изменении величин молярного отношения зонд/альбумин или при изменениях ионной силы раствора), то различия в отношениях времен τ_1/τ_2 и τ_2/τ_3 не превышают 10–20%.

Полученные данные показали, что использование новых технологических подходов, в нашем случае субнаносекундная флуоресцентная спектроскопия с флуоресцентным зондом CAPIDAN, позволяет выявить очень тонкие нарушения в молекуле альбумина. Применение разрешенной во времени флуоресцентной спектроскопии позволяет при различных условиях дифференцировать различия в флуоресцентных сигналах зонда CAPIDAN, связанного с различными связывающими центрами на молекуле альбумина.

Использование такого подхода дает возможность выявить изменения в состоянии трех связывающих центров альбумина у больных МД по сравнению с состоянием этих центров у здоровых контролей, что невозможно выявить методом стационарной флуоресцентной спектроскопии. Эти изменения указывают, что меланхолическая депрессия сопровождается нарушениями конформации альбумина, что может влиять на функциональные свойства альбумина.

Таким образом, стало возможным детектировать однонаправленные изменения в структуре альбуминовой молекулы у больных с МД на фоне

терапии. Различия между амплитудами затухания флуоресценции до и после лечения составляли 15–20% и находились на достоверном уровне 1%. Значения изменений достоверно фиксируются. Это привело к заключению, что описанный метод может рассматриваться как потенциально полезный для объективной оценки эффективности фармакотерапии, тогда как изученные параметры могут служить в качестве потенциального биомаркера.

Результаты настоящего исследования и данные наших предыдущих работ указывают, что шизофрения и различные типы депрессий сопровождаются различными конформационными нарушениями молекулы альбумина. Так, при тревожной депрессии [17] и первом эпизоде шизофрении [18] все амплитуды A_i до начала лечения были достоверно ниже по сравнению с контролем. Однако при меланхолической депрессии до начала лечения, как было установлено в настоящем исследовании, величины амплитуд были достоверно выше, чем у контролей. Причина таких различий для нас пока не ясна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследований указывают, что меланхолическая депрессия сопровождается конформационными изменениями молекулы альбумина, что может повреждать его функциональные свойства. Мы полагаем, что изученные параметры могут служить в качестве потенциальных биомаркеров для оценки эффективности психофармакотерапии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Внешнее финансирование отсутствует

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Этическое одобрение. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о медицинских исследованиях с участием людей и заключением локального этического комитета Московского научно-исследовательского института психиатрии (№ 16, 13.03.2017).

Информированное согласие. Все больные и здоровые добровольцы дали информированное согласие на участие в исследовании.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Kreisel T., Frank M.G., Licht T., Reshef R., Ben-Menachem-Zidon O., Baratta M.V., Maier S.F., Yirmiya R.* // Mol. Psychiatry. 2013. V. 10. P. 155–163.
2. *Kessler R.C., Ustun T.B.* (Eds.): The WHO World Mental Health Surveys: Global perspectives on the epidemiology of mental disorders. New York: Cambridge University Press. 2008.
3. *Краснов В.Н.* // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112. С. 3–11.
4. *Uzbekov M.G.* // Biochemistry (Moscow). 2021. V. 86. № 6. P. 773–783
5. *Grieve S.M., Korgaonkar M.S., Etkin A., Harris A., Koslow S.H., Wisniewski S., Schatzberg A.F., Nemeroff C.B., Gordon E., Williams L.M.* // Trials. 2013. V. 14. P. 224–232.
6. *Лопухин Ю.М., Добрецов Г.Е., Грызунов Ю.А.* // Бюлл. экпер. биол. мед. 2000. Т. 130. С. 615–619.
7. *Prusiner S.B.* // Proc Natl Acad Sc. 1998. V. 95. P. 13363–13383.
8. *Uzbekov M.G., Misionzhnik E.Yu., Gurovich I.Y., Shmukler A.B.* // Acta Neuropsychiatrica. 2013. V. 25. P. 268–274.
9. *Dobretsov G., Syrejschikova T., Smolina N., Uzbekov M.* // Human Serum Albumin / Ed. Stokes T. New York: Nova Science Publishers, 2015. P. 129–171.
10. *Узбеков М., Добрецов Г., Сырейщикова Т., Смолина Н.* // Современные медицинские технологии. 2011. Т. 6. С. 68–71.
11. *Hamilton M.* // Handbook of Anxiety Disorders / Eds. Last C., Hersen M. Oxford: Pergamon Press, 1988. P. 143–155.
12. *Сырейщикова Т.И., Смолина Н.В., Узбеков М.Г., Добрецов Г.Е., Калинина В.В., Крюков В.В., Антипова О.С., Емельянова И.Н., Краснов В.Н.* // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115. С. 47–50.
13. *Gryzunov Yu.A., Dobretsov G.E.* // Protein Conformation: New Research / Ed. Roswell L.B. New York: Nova Publ., 2008. P. 125–159.
14. *Syrejschikova T.I., Gryzunov Yu.A., Smolina N.V., Komar A.A., Uzbekov M.G., Misionzhnik E.Yu., Maximova N.M.* // Laser Physics. 2010. V. 20. P. 1074–1078.
15. *Dobretsov G.E., Gryzunov Yu.A., Syrejschikova T.I., Smolina N.V.* // J. Fluorescence. 1998. V. 8. P. 27–35.
16. *Dobretsov B., Polyak N., Smolina T., Babushkina T., Syrejschikova T., Klimova V., Sverbil A., Peregodov Yu., Gryzunov O. and Sarkisov J.* // Photochem. Photobiol. A Chem. 2013 V. 251. P. 134–140.
17. *Uzbekov M., Syrejschikova T., Smolina N., Maximova N., Shikhov S., Brilliantova V.* // Biomed. J. Sci. Tech. Res. 2019. V. 21. P. 16103–16105.
18. *Uzbekov M., Brilliantova V., Shikhov S., Syrejschikova T., Dobretsov G., Maximova N.* // European Neuropsychopharmacology. 2019. V. 29. P. S96–S97.

Investigation of Serum Albumin Conformational Changes in Melancholic Depression under Pharmacotherapy Using Subnanosecond Fluorescent Spectroscopy

M. G. Uzbekov^a, N. V. Smolina^a, T. I. Syrejschchikova^b,
V. V. Brilliantova^a, G. E. Dobretsov^c, and S. N. Shikhov^a

^a *Moscow Research Institute of Psychiatry, Moscow, Russia*

^b *Lebedev Physic Institute of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

^c *Research and Clinical Center of Physic-Chemical Medicine, Moscow, Russia*

The aim of the study was to investigate the serum albumin conformation in patients with melancholic depression. There were investigated 22 patients with melancholic depression and 54 healthy volunteers. Patients with melancholic depression were investigated in dynamics of the antidepressive therapy (venlafaxine – 75–150 mg/daily): at admission, on 15th and 30th days. Subnanosecond laser time resolved fluorescence spectroscopy with K-35 fluorescent probe (dimethylaminonaphthalic acid N-carboxyphenylimide, CAPIDAN) was used for the investigation of albumin conformation. There were revealed in controls 3 binding site for the probe on albumin molecule with decay times of 1, 3 and 9 nanoseconds (amplitudes A_3 , A_2 and A_1 , respectively). The mean amplitudes A_3 , A_2 , and A_1 in the serum albumin of patients with melancholic depression were significantly higher than in controls ($p = 0.025$). After antidepressive therapy with venlafaxine there was revealed that all three amplitudes significantly decreased and were equal to the amplitudes of controls. We can hypothesize that investigated parameters can serve as potential biomarkers for the evaluation of the efficacy of the psychopharmacotherapy.

Keywords: serum albumin, binding sites, CAPIDAN fluorescent probe, laser, time-resolved spectroscopy, melancholic depression, pharmacotherapy