

ИНДИВИДУАЛЬНО-ТИПОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОСТРЕАНИМАЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МОЗГА: РОЛЬ БЕЛКОВ ТЕПЛОВОГО ШОКА HSP70

М. Ш. Аврущенко, И. В. Острова, Ю. В. Заржецкий, А. В. Волков

ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, Москва

Individual Typological Features of Postresuscitative Cerebral Changes: Role of Heat Shock Proteins HSP70

M. Sh. Avrushchenko, I. V. Ostrova, Yu. V. Zarzhetsky, A. V. Volkov

Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Цель исследования. Установить, как в постреанимационном периоде реализуются протективные свойства белков семейства HSP70 в зависимости от индивидуально-типологических особенностей организма. **Материал и методы.** Проведено сравнительное морфометрическое и иммуногистохимическое исследование состояния нейрональных популяций клеток Пуркинье мозжечка, секторов CA1 и CA4 гиппокампа, V слоя сенсомоторной коры головного мозга у крыс, перенесших 12-минутную клиническую смерть и различающихся по результатам выработки условного рефлекса активного избегания (УРАИ). Иммунореактивность к белкам теплового шока определяли непрямой пероксидазно-антипероксидазным методом с использованием поликлональных антител к HSP70. Плотность и состав нейрональных популяций определяли с помощью морфометрического анализа. **Результаты.** Установлено, что контрольные животные с разной способностью к выработке УРАИ характеризуются отличиями по составу нейрональных популяций сектора CA4 гиппокампа и клеток Пуркинье мозжечка. Выраженные постреанимационные повреждения нейронов обнаружены только у обучившихся крыс. Выявлено, что в контроле иммунореактивность к HSP70 в популяциях пирамидных клеток секторов CA1 и CA4 гиппокампа больше у обучившихся крыс по сравнению с необучившимися. В постреанимационном периоде происходит увеличение иммунореактивности к HSP70 нейрональных популяций секторов CA1 и CA4 гиппокампа, но только у необучившихся животных. **Заключение.** В целом результаты настоящей работы свидетельствуют о том, что иммунореактивность нейрональных популяций к HSP70 взаимосвязана с индивидуально-типологическими свойствами организма. Отличия в иммунореактивности нейрональных популяций к HSP70 между животными с различной способностью к обучению имеются в норме и проявляются в постреанимационном периоде. Особенности реализации нейропротективных свойств HSP70 в зависимости от индивидуально-типологических свойств организма являются одним из важных факторов формирования неодинаковой устойчивости мозга к постреанимационным повреждениям. **Ключевые слова:** остановка сердца, индивидуально-типологические особенности, HSP70, иммуногистохимия, нейрональные популяции.

Objective: to establish how the protective properties of HSP70 family proteins are realized in the postresuscitative period depending on the organism's individual typological features. **Materials and methods.** Neuronal populations of the CA1 and CA4 region of the hippocampus, cerebral sensorimotor cortex V and Purkinje's cells of the cerebellum were comparatively morphometrically and immunohistochemically studied in the rats who had sustained 12-minute clinical death and differed in the results of active avoidance conditioning (AAC). Immunological responsiveness to heat-shock proteins was determined by peroxidase-antiperoxidase assay using polyclonal antibodies to HSP70. The density and composition of the neuronal populations were ascertained by morphometric analysis. **Results.** The control animals having varying capacity for AAC were found to have differences in the composition of neuronal populations of hippocampal region CA4 and cerebellar Purkinje's cells. Marked postresuscitative neuronal damages were only detected in the high-learned rats. In the controls, immunological responsiveness to HSP70 in the CA1 and CA4 pyramidal cell populations of the hippocampus was found to be greater in the high-learned rats than that in the low-learned ones. There was only a postresuscitative increase in immunological responsiveness to HSP70 in the CA1 and CA4 pyramidal cell populations of the hippocampus in the low-learned rats. **Conclusion.** By and large, the results of the present study suggest that the immunological responsiveness of neuronal populations to HSP70 is linked to the individual typological features of the organism. There are differences in the immunological responsiveness of neuronal populations to HSP70 between the animals having varying ability to learn in the controls and in the postresuscitative period. The specific features of exhibition of the neuroprotective properties of HSP70 depending on individual typological features of the organism are one of the important factors of different cerebral resistance to postresuscitative damages. **Key words:** cardiac arrest, individual typological features, HSP70, immunohistochemistry, neuronal populations.

Согласно результатам клинических наблюдений и экспериментальных исследований, существенное влияние на течение постреанимационного процесса оказывают индивидуально-типологические особенности организма [1, 2]. Ранее нами было установлено, что

восстановление функции мозга после реанимации взаимосвязано с глубиной и выраженностью перестроек нейрональных популяций, в развитии которых важную роль играют изменения белкового метаболизма нейронов [3]. При этом оказалось, что индивидуально-типоло-

гические свойства организма («активное» и «пассивное» поведение; различная способность к обучению сложному пищедобывательному рефлексу) сопряжены с неодинаковой устойчивостью нейрональных популяций к постреанимационным повреждениям [4, 5]. Известно, что белки теплового шока семейства HSP70 играют важную роль в реакции нервных клеток на различные воздействия, причем не только патологические [6–9], но и связанные с процессами обучения и памяти [9–16]. Проведенные нами ранее исследования выявили значение уровня иммунореактивности нейрональных популяций к белкам теплового шока семейства HSP70 в их устойчивости к постреанимационным изменениям [17, 18].

Цель настоящей работы — установить как в постреанимационном периоде реализуются протективные свойства белков семейства HSP70 в зависимости от индивидуально-типологических особенностей организма.

Материалы и методы

Опыты проводили на белых беспородных крысах-самцах массой 160–190 г. Остановку системного кровообращения на 12 минут вызывали у животных под эфирным наркозом путем внутриторакального пережатия сосудистого пучка сердца [19]. Оживление осуществляли непрямым массажем сердца в сочетании с искусственной вентиляцией легких воздухом при внутритрахеальном введении раствора адреналина в дозе 0,1 мг/кг.

Для разделения животных по их индивидуально-типологическим особенностям использовали способность к выработке условного рефлекса активного избегания (УРАИ). Выработку УРАИ в челночной камере начинали через 20 сут. после реанимации. Безусловным стимулом являлось болевое раздражение лап животного электрическим током, подаваемым на электрифицированный пол камеры. В качестве условного стимула использовали вспышки света от лампы мощностью 60 Вт, подаваемые с интервалом в 1 с в течение 5 секунд. Критерием обучения служило выполнение УРАИ в 9 из 10 последовательных сочетаний. По результатам выработки УРАИ среди интактных и реанимированных животных выделены подгруппы обучившихся и необучившихся крыс. Контролем к каждой подгруппе реанимированных крыс служили интактные животные соответствующие им по результатам обучения.

Для проведения морфологических исследований животных выводили из эксперимента декапитацией под эфирным наркозом через 1 месяц после перенесенной клинической смерти. Выделенные образцы мозга после стандартной обработки заливали в парафин. С парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 5 мкм. Исследовали нейрональные популяции пирамидных клеток секторов СА1 и СА4 гиппокампа, клеток Пуркинье (КП) латеральной области полушария мозжечка и пирамидных клеток слоя V сенсомоторной коры.

Выраженность процессов морфологического изменения и гибели нейронов определяли методом морфометрического анализа, позволяющего количественно оценить глубину повреждения мозга по степени вовлечения в патологический процесс различных элементов гетерогенных нейрональных популяций (светлые клетки — реактивные, темные — более стабильные) [20]. С помощью системы анализа изображений Imadgescore M определяли общую плотность и состав нейрональных популяций у обучившихся и необучившихся реанимированных и контрольных животных, соответствующих им по результатам обучения (по 5 крыс в каждой подгруппе).

Иммунореактивность к HSP70 определяли непрямым пероксидазно-антипероксидазным методом с помощью поликлональных антител против HSP70 (DAKO, Denmark). Эндогенную пероксидазную активность блокировали с помощью

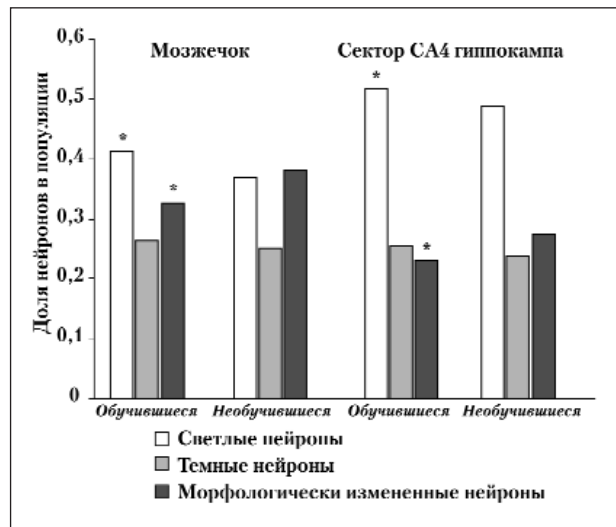


Рис. 1. Различия по составу нейрональных популяций у обучившихся и необучившихся крыс в контроле.

* — $p_t < 0,05$ — в сравнении с необучившимися животными.

Peroxidase Block (DAKO, Denmark). После инкубации срезов с первичными и вторичными антителами (DAKO, Denmark) выявляли иммунную реакцию инкубацией в растворе 3,3-диаминобензидина (DAKO, Denmark). Срезы докрашивали гематоксилином (Shandon, USA) и заключали в ImmuMount (Shandon, USA). Иммуногистохимическую реакцию контролировали инкубацией срезов со всеми реагентами кроме первичных антител. С помощью системы анализа изображений Imadgescore M подсчитывали число иммуноотрицательных и иммуноположительных клеток и определяли долю иммунореактивных нейронов в каждой нейрональной популяции у каждого животного.

Статистическую обработку данных проводили с помощью параметрических (t -тест Стьюдента) и непараметрических (критерий Манна-Уитни) критериев.

Результаты и обсуждение

Установлено, что при выработке УРАИ среди интактных животных обучилось 10 крыс из 15 (67%), а в группе реанимированных — 8 животных из 14 (57%). Между интактными и реанимированными животными не обнаружено достоверных различий по числу обучившихся и необучившихся особей. Не наблюдалось также различия между группами и по величине наносимого тока ($0,37 \pm 0,03$ мА и $0,30 \pm 0,03$ мА в группах интактных и реанимированных крыс, соответственно). Полученные результаты согласуются с данными проведенных нами ранее исследований, свидетельствующих о сохранении после реанимации типа поведения, присущего интактным животным [21].

При морфометрическом анализе плотности и состава нейрональных популяций было установлено, что контрольные (неранимированные) животные, различающиеся по результатам выработки УРАИ, характеризуются отличиями по составу исследованных нейрональных популяций. Так, в популяции КП мозжечка у обучившихся крыс в сравнении с необучившимися доля светлых клеток в популяции была больше, а доля морфологически измененных клеток — меньше (на 11,7 и 14,4%, соответственно) (рис. 1).

**Общая плотность популяции и число светлых, темных, морфологически измененных клеток
в различных отделах головного мозга у контрольных и реанимированных животных
с разной способностью к обучению ($M \pm m$)**

Область мозга	Тип нейронов	Значения показателей в группах			
		контроль		реанимация	
		обучившиеся	необучившиеся	обучившиеся	необучившиеся
Мозжечок (на 1 мм длины)	Светлые	6,7±0,7	5,9±0,5	4,7±0,4*	5,5±0,7
	Темные	4,3±0,4	4,0±0,4	3,4±0,4	3,8±0,3
	Морфологически измененные	5,2±0,3	6,0±0,3	5,5±0,7	5,2±0,4
	Общая плотность популяции	16,1±0,6	15,8±0,8	13,5±0,9*	14,5±0,8
Сенсомоторная кора (на ед. площади в у. е.)	Светлые	43,1±1,9	43,0±1,9	42,0±1,8	44,8±2,5
	Темные	27,0±0,9	27,4±1,5	25,7±1,1	25,6±1,4
	Морфологически измененные	15,8±0,9	15,7±0,8	16,9±1,0	15,8±1,2
	Общая плотность популяции	85,9±2,1	86,0±1,1	84,6±1,2	86,2±1,1
Сектор СА1 гиппокампа (на 1 мм длины)	Светлые	142,7±11,2	147,7±6,5	138,0±14,0	126,8±18,4
	Темные	72,0±4,3	68,8±7,6	57,3±6,5	57,3±5,7
	Морфологически измененные	37,9±4,9	34,2±2,1	38,6±7,1	37,6±4,1
	Общая плотность популяции	252,5±13,0	250,8±12,0	237,5±20,0	221,7±21,3
Сектор СА4 гиппокампа (на 1 мм длины)	Светлые	90,1±3,6	86,3±6,3	59,7±7,3*	84,4±6,4 [#]
	Темные	44,6±4,5	42,2±4,2	42,5±4,3	52,1±4,5
	Морфологически измененные	39,8±2,1	47,5±4,4	56,6±6,0*	44,3±4,0 [#]
	Общая плотность популяции	174,6±6,4	176,0±9,3	158,9±10,0	180,7±5,6

Примечание. [#] — $p_t < 0,05$ в сравнении с обучившимися; * — $p_t < 0,05$ в сравнении с соответствующим контролем.

Аналогичные различия выявлены и в секторе СА4 гиппокампа: у обучившихся крыс в сравнении с необучившимися доля светлых нейронов в популяции больше, а морфологически измененных нейронов — меньше (на 6,0 и 15,2%; соответственно) (рис. 1). В популяциях пирамидных клеток слоя V коры и сектора СА1 гиппокампа не выявлено достоверных отличий по их плотности и составу между контрольными животными с различной способностью к обучению УРАИ.

У реанимированных животных, различающихся по результатам выработки УРАИ, выявлены неодинаковые сдвиги в состоянии исследованных нейрональных популяций. Так, у обучившихся животных в секторе СА4 гиппокампа развивались дистрофические изменения нейронов, о чем свидетельствуют данные морфометрических исследований. Установлено, что при отсутствии изменений общей плотности популяции происходят нарушения ее состава: у обучившихся реанимированных крыс в сравнении с контролем (обучившиеся неранимированные крысы) число нормальных светлых нейронов уменьшается, а число морфологически измененных клеток возрастает (на 30,4 и 42,2%, соответственно) (см. таблицу). Еще более выраженные постреанимационные нарушения обнаружены у обучившихся реанимированных животных в популяции КП мозжечка, где развивались процессы гибели нейронов (см. таблицу). Так, у реанимированных обучившихся животных в сравнении с контролем общая плотность популяции уменьшалась на 16,1%, причем выпадению подвергались наиболее реактивные светлые клетки (их число уменьшалось на 29,9%). У необучившихся реанимированных крыс плотность и состав популяций пирамидных клеток сектора СА4 гиппокампа и КП мозжечка не отличались от контроля.

В популяциях пирамидных клеток сектора СА1 гиппокампа и нейронов слоя V сенсомоторной коры у реанимированных животных — как у обучившихся, так и у необучившихся — плотность и состав исследованных нейрональных популяций соответствовали контролю.

Итак, результаты морфометрического анализа свидетельствуют о том, что интактные животные, различающиеся по результатам выработки УРАИ, характеризуются отличиями по составу исследованных нейрональных популяций. Существенно, что выраженные постреанимационные повреждения нейронов обнаружены только у обучившихся крыс.

Неодинаковая ранимость мозга в зависимости от индивидуально-типологических особенностей организма была выявлена нами ранее и у крыс, различающихся по активности поведения, а также у животных с различной способностью к выработке сложного пищедобывательного рефлекса [4, 5]. Существенно, что нарушения плотности и состава нейрональных популяций после реанимации всегда были выражены гораздо сильнее у «активных» животных в сравнении с «пассивными», а также у обучившихся крыс в сравнении с необучившимися. Следует также отметить, что согласно полученным в настоящей работе данным, постреанимационные повреждения обнаруживались в секторе СА4 гиппокампа и в КП мозжечка, что соответствует разрабатываемым нами положениям о наибольшей повреждаемости после клинической смерти разной этиологии и длительности именно этих областей мозга [3, 22, 23]. Высокая ранимость КП мозжечка выявлена также и при исследовании мозга больных, перенесших остановку сердца [24].

Иммуногистохимические исследования позволили установить, что иммунореактивность к HSP70 выяв-

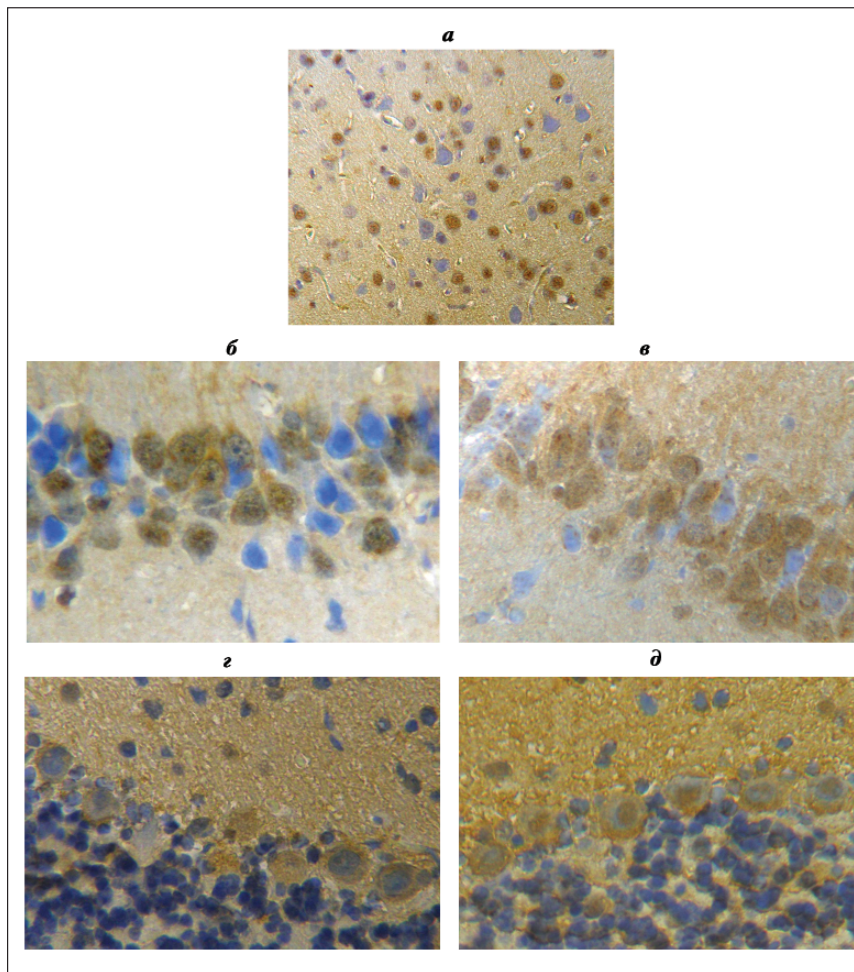


Рис. 2. HSP70-иммунореактивные нейроны в различных областях головного мозга. *а* — V слой сенсомоторной коры; *б* — сектор CA1 гиппокампа; *в* — сектор CA4 гиппокампа; *г*, *д* — мозжечок. Ув. $\times 400$.

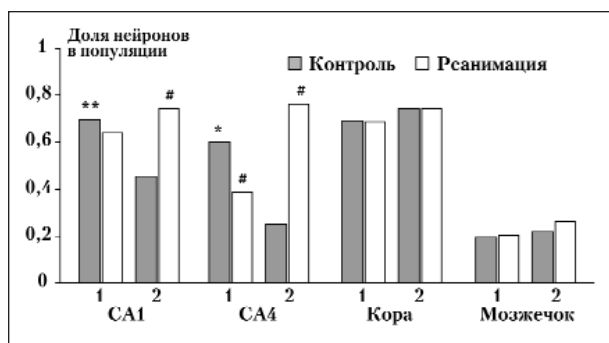


Рис. 3. Доля иммуноактивных нейронов в различных нейрональных популяциях головного мозга у интактных и реанимированных животных с разной способностью к обучению. 1 — обучившиеся; 2 — необучившиеся.

* — $0,05 < p_u < 0,1$; ** — $p_u \leq 0,05$ в сравнении с необучившимися; # — $p_u \leq 0,05$ в сравнении с соответствующим контролем.

ляется во всех исследованных нейрональных популяциях и может быть локализована в различных компартаментах клетки (ядре, цитоплазме), причем как в нормальных, так и в морфологически измененных нейронах (рис. 2). Оценка уровня иммуноактивности нейрональных популяций к HSP70 выявила отличия по этому показателю

между контрольными животными с различной способностью к выработке УРАИ. Установлено, что у обучившихся крыс в сравнении с необучившимися доля иммуноактивных нейронов была значительно больше как в секторе CA1 гиппокампа, так и в секторе CA4 (на 53,4 и 138,7%, соответственно) (рис. 3). Выявленное различие может быть обусловлено исходно существующим у обучившихся животных «преимуществом» по содержанию иммуноактивных к HSP70 нейронов в популяциях пирамидных клеток секторов CA1 и CA4 гиппокампа. Однако, данные о нарушении процессов обучения у трансгенных мышей с повышенной экспрессией HSP70 [25], свидетельствуют в пользу представлений о том, что увеличение уровня иммуноактивности происходит, очевидно, в ходе выработки УРАИ, а не существует изначально. Подтверждением такого предположения могут служить и данные об увеличении экспрессии HSP70 в секторе CA1 гиппокампа, а также в кардиомиоцитах у крыс после их тренировки на движущейся дорожке [26].

В популяциях КП мозжечка и пирамидных клеток слоя V сенсомоторной коры не выявлено достоверных отличий по их иммуноактивности между животными с различной способностью к обучению (рис. 3).

В постреанимационном периоде обнаружены существенные изменения иммуноактивности к HSP70, неодинаково проявляющиеся у животных с различной способностью к обучению и в разных нейрональных популяциях (рис. 3). Так, у необучившихся реанимированных животных в сравнении с контролем доля иммуноактивных нейронов в популяции резко возросла как в секторе CA1, так и в секторе CA4 гиппокампа (на 63,5 и на 201,6%, соответственно). У обучившихся реанимированных животных в сравнении с контролем доля иммуноактивных нейронов в секторе CA1 не изменялась, а в секторе CA4 существенно снижалась (на 35,0%). В популяциях пирамидных клеток слоя V коры и клеток Пуркинье мозжечка как у необучившихся, так и у обучившихся реанимированных животных, не выявлено изменений доли иммуноактивных элементов в сравнении с соответствующим контролем (рис. 3).

Итак, согласно результатам иммуноцитохимического исследования, у обучившихся крыс, не подвергавшихся реанимации, иммуноактивность популяций

пирамидных клеток секторов CA1 и CA4 гиппокампа больше, чем у необучившихся. В постреанимационном периоде происходит увеличение иммунореактивности к HSP70 нейрональных популяций секторов CA1 и CA4 гиппокампа, но только у необучившихся животных.

Сопоставление данных иммуноцитохимического исследования и морфометрического анализа выявило взаимосвязь между выраженностью постреанимационных изменений мозга и иммунореактивностью нейрональных популяций к HSP70. Результаты проведенной работы свидетельствуют о том, что у обучившихся реанимированных животных в секторе CA4 гиппокампа выявляются выраженные дистрофические изменения нейронов, а иммунореактивность этой популяции к HSP70 существенно снижается. Напротив, у необучившихся реанимированных животных не обнаружено нарушений плотности и состава популяции пирамидных клеток сектора CA4, а ее иммунореактивность к HSP70 резко возрастает.

Ранее нами было показано, что в постреанимационном периоде углубление патологических изменений нейрональных популяций происходит на фоне снижения их иммунореактивности к HSP70 [17, 18]. Данные, свидетельствующие о протективной роли белков семейства HSP70 (причем не только для нейронов, но и для других типов клеток — кардиомиоцитов, лейкоцитов, лимфоцитов), получены как в клинических исследованиях (у больных, перенесших инсульт), так и в экспериментах при моделировании разных видов ишемии *in vivo* и *in vitro*, а также при других видах патологических воздействий [6, 10, 26–29].

Цитопротекторные свойства HSP70 связывают с его ведущей ролью в процессе сворачивания белков в клетках, что способствует поддержанию третичной структуры белков и препятствует их денатурации [30]. В ряде экспериментов показано, что увеличение экспрессии HSP70 при патологических воздействиях способствует предупреждению агрегации белков и увеличивает выживаемость пирамидных нейронов гиппокампа [6, 28]. Следовательно, можно полагать, что выявленное нами у необучившихся реанимированных животных увеличение иммунореактивности к HSP70 в популяции пирамидных клеток сектора CA4 гиппокампа может быть одним из важных факторов, позволяющих предупредить развитие патологических изменений этих нейронов. Если рассматривать полученные нами данные с этой точки зрения, то обнаруженное у обучившихся не-реанимированных животных после выработки УРАИ повышение уровня иммунореактивности к HSP70 в популяции пирамидных клеток сектора CA1 гиппокампа можно расценивать как фактор, способствующий улучшению состояния этой нейрональной популяции в постреанимационном периоде.

Интересно, что в популяции пирамидных клеток слоя V сенсомоторной коры ни у обучившихся, ни у необучившихся животных не обнаружено постреанимационных сдвигов иммунореактивности к HSP70. При этом у животных с разной способностью к обучению не

обнаружено и каких-либо дистрофических изменений нейронов. Ранее нами было установлено [17, 18], что между 4–7 сутками постреанимационного периода после 12-минутной остановки сердца в популяции пирамидных клеток слоя V сенсомоторной коры происходят умеренно выраженные дистрофические изменения клеток, развивающиеся на фоне уменьшения иммунореактивности этой нейрональной популяции к HSP70. Выявленные сдвиги носят транзиторный характер, и к 14-м суткам после оживления состояние популяции (как в отношении ее состава, так и в отношении уровня ее иммунореактивности) нормализуется. Следовательно, можно полагать, что обнаруженное в настоящей работе через 1 месяц после реанимации отсутствие изменений иммунореактивности этой популяции к HSP70 сопряжено с нормализацией ее состава на этом этапе постреанимационного процесса, когда патологические сдвиги, по-видимому, завершены и/или приостановлены, то есть с отсутствием «функциональной необходимости» каких-либо нейропротективных изменений.

Иная ситуация наблюдается в популяции КП мозжечка, где у обучившихся животных обнаружены существенные постреанимационные повреждения, проявляющиеся в гибели нейронов, однако изменений иммунореактивности популяции к HSP70 не выявлено. Крайне низкое содержание HSP70-положительных клеток у интактных животных, вероятно, может быть свидетельством того, что в этой нейрональной популяции реализуются иные механизмы защиты клеток. Действительно, на модели кислородно-глюкозной депривации *in vitro* показано, что предупреждение гибели клеток Пуркинье после ишемии было связано с ингибированием синтеза индуцибельной NO-синтазы, в то время как экспрессии HSP70 в этих нейронах не обнаружено [31, 32]. Установлено также, что экспрессия индуцируемых ишемией белков существенно зависит не только от специфики и тяжести воздействия, но и также и от типа нейрональной популяции [10]. Так, в экспериментах по исследованию ишемии мозга при черепно-мозговой травме иммунореактивность к HSP70 была обнаружена в различных нейрональных популяциях мозжечка и, в частности, в клетках-зернах, но не в популяции клеток Пуркинье, где индуцировалась экспрессия другого белка — HSP27 [33]. Аналогичные данные об индукции различных семейств белков теплового шока в специфических группах нервных клеток были получены и при воздействии разных видов стресса: в клетках Пуркинье всегда обнаруживалась экспрессия HSP27, в других нейрональных популяциях мозжечка этот белок экспрессировался лишь на определенных этапах процесса, и только в клетках-зернах мозжечка выявлялась иммунореактивность к HSP70 [7, 33].

Важную роль в развитии постреанимационных изменений мозга играет не только экспрессия специфических индуцируемых ишемией-реперфузией белков, но и процесс синтеза белка в целом. Ранее нами было показано, что существенное значение в селективной ранимости клеток Пуркинье после клинической смерти имеют осо-

бенности репаративных изменений, обусловленных состоянием их белоксинтезирующей системы [34]. Возможно, именно этот фактор обуславливает развитие процесса гибели клеток Пуркинье, выявленное нами в настоящей работе у обучившихся животных. С другой стороны, уровень белкового метаболизма является важным фактором и в реализации индивидуально-типологических особенностей организма, и, в частности, при формировании различий в устойчивости нейронов к постреанимационным изменениям. [4]. Если рассматривать полученные нами данные с этой точки зрения, то можно предположить, что отсутствие дистрофических изменений и гибели КП у необучившихся животных, в отличие от обучившихся, может быть связано с «преимуществом» по содержанию белка в нейронах, аналогично

тому, как это было показано нами для других нейрональных популяций у животных с различной способностью к выработке сложного пищедобывательного рефлекса.

Результаты настоящей работы позволяют заключить, что иммунореактивность нейрональных популяций к HSP70 взаимосвязана с индивидуально-типологическими свойствами организма. Отличия в иммунореактивности нейрональных популяций к HSP70 между животными с различной способностью к обучению имеются в норме и проявляются в постреанимационном периоде. Особенности реализации нейропротективных свойств HSP70 в зависимости от индивидуально-типологических свойств организма являются одним из важных факторов формирования неодинаковой устойчивости мозга к постреанимационным повреждениям.

Литература

1. Алексеева Г. В. Особенности клинического течения постгипоксических энцефалопатий. Анестезиология и реаниматология 2000; 6: 15–20.
2. Заржецкий Ю. В., Волков А. В., Хитров Н. К., Мороз В. В. Механизмы влияния постреанимационных изменений мозга на динамику угашения ориентировочно-исследовательской реакции у крыс. Бюл. эксперим. биологии и медицины 2004; 138 (12): 608–611.
3. Аврущенко М. Ш., Волков А. В. Механизмы формирования скрытых и отсроченных постреанимационных энцефалопатий на уровне нейрональных популяций. Вестн. РАМН 1997; 10: 26–32.
4. Аврущенко М. Ш., Герштейн Л. М., Саморукова И. В., Заржецкий Ю. В. Постреанимационные изменения нейрональных популяций гиппокампа у крыс с различной способностью к обучению. Бюл. эксперим. биологии и медицины 2001; 132 (10): 382–386.
5. Заржецкий Ю. В., Аврущенко М. Ш., Саморукова И. В. и соавт. Использование активной и пассивной стратегий поведения животных в условиях постреанимационного состояния организма. Бюл. эксперим. биологии и медицины 2004; 2: 149–152.
6. Yao S., Peng M., Zhu X. et al. Heat shock protein72 protects hippocampal neurons from apoptosis induced by chronic psychological stress. Int. J. Neurosci. 2007; 117 (11): 1551–1564.
7. Reynolds L. P., Allen G. V. A review of heat shock protein induction following cerebellar injury. Cerebellum 2003; 2 (3): 171–177.
8. Liu J., Cheng J., Peng J. et al. Effects of polymorphisms of heat shock protein 70 gene on ischemic stroke, and interaction with smoking in China. Clin. Chim. Acta 2007; 384 (1–2): 64–68.
9. Wu W., Kuang P., Jiang S. et al. Effects of batroxobin on spatial learning and memory disorder of rats with temporal ischemia and the expression of HSP32 and HSP70. J. Tradit. Chin. Med. 2000; 20 (4): 297–301.
10. Brown I. R. Induction of heat shock (stress) genes in the mammalian brain by hyperthermia and other traumatic events: a current perspective. J. Neurosci. Res. 1990; 27 (3): 247–55.
11. Shao S. H., Pan F., Li Z. L. et al. Aging effects on the habitual expression of HSP70 mRNA in the hippocampus of rats. Chin. J. Physiol. 2007; 50 (3): 113–120.
12. Li Q., Pan F., Chen X. Y. et al. HSP70 expression in the hippocampal CA3 subfield in different chronic stress models. Chin. J. Physiol. 2006; 49 (3): 119–125.
13. Chen W. Q., Diao W. F., Viidik A. et al. Modulation of the hippocampal protein machinery in voluntary and treadmill exercising rats. Biochim. Biophys. Acta 2008; 1784 (3): 555–562.
14. Ambrosini M. V., Mariucci G., Tantucci M. et al. Hippocampal 72-kDa heat shock protein expression varies according to mice learning performance independently from chronic exposure to stress. Hippocampus 2005; 15 (4): 413–417.
15. Pizarro J. M., Haro L. S., Barea-Rodriguez E. J. Learning associated increase in heat shock cognate 70 mRNA and protein expression. Neurobiol. Learn. Mem. 2003; 79 (2): 142–151.
16. Флеров М. А., Ордян Н. Э., Маргулис Б. А. и соавт. Использование БТШ70 для нормализации последствий неизбежного стресса у крыс. Бюл. эксперим. биологии и медицины 2003; 136 (8): 138–141.
17. Аврущенко М. Ш., Волков А. В., Заржецкий Ю. В., Острова И. В. Постреанимационные изменения морфофункционального состояния нервных клеток: значение в патогенезе энцефалопатий. Общая реаниматология 2006; 2 (5–6): 85–96.
18. Острова И. В., Мороз В. В., Аврущенко М. Ш. Значение иммуногистохимических исследований HSP70 в изучении постреанимационных изменений мозга. Общая реаниматология 2007; 3 (5–6): 91–96.
19. Корначев В. Г., Лысенков С. П., Тель Л. З. Моделирование клинической смерти и постреанимационной болезни у крыс. Патол. физиология и эксперим. терапия 1982; 3: 78–80.
20. Аврущенко М. Ш. Изменение гетерогенных нейронных популяций в постреанимационном периоде после остановки сердца у крыс. Анестезиология и реаниматология 1994; 5: 41–44.
21. Заржецкий Ю. В., Аврущенко М. Ш., Волков А. В. Нейрофизиологические механизмы постреанимационного повреждения мозга. Общая реаниматология 2006; 2 (5–6): 101–110.
22. Волков А. В., Аврущенко М. Ш., Заржецкий Ю. В. и соавт. Влияние перфторана на постреанимационное восстановление центральной нервной системы. Анестезиология и реаниматология 2001; 6: 19–21.
23. Аврущенко М. Ш., Саморукова И. В., Мороз В. В. и соавт. Развитие постреанимационных морфологических изменений нейронов гиппокампа и мозжечка: общие закономерности и особенности. Патол. физиология и эксперим. терапия 2003; 2: 27–30.
24. Hausmann R., Seidl S., Betz P. Hypoxic changes in Purkinje cells of the human cerebellum. Int. J. Legal Med. 2007; 121 (3): 175–183.
25. Ammon-Treiber S., Grecksch G., Angelidis C. et al. Emotional and learning behaviour in mice overexpressing heat shock protein 70. Neurobiol. Learn. Mem. 2008; 90 (2): 358–364.
26. Murlasits Z., Lee Y., Powers S. K. Short-term exercise does not increase ER stress protein expression in cardiac muscle. Med. Sci. Sports Exerc. 2007; 39 (9): 1522–1528.
27. Пшеничкова М. Г., Зеленина О. М., Круглов С. В. и соавт. Синтез белков теплового шока (HSP70) в лейкоцитах крови как показатель устойчивости к стрессорным повреждениям. Бюл. эксперим. биологии и медицины 2006; 142 (12): 614–617.
28. Giffard R., Lijun Xu, Heng Zh. et al. Chaperones, protein aggregation, and brain protection from hypoxic/ischemic injury. J. Experim. Biol. 2004; 207: 3213–3220.
29. Jin X., Xiao C., Tanguay R. M. et al. Correlation of lymphocyte heat shock protein 70 levels with neurologic deficits in elderly patients with cerebral infarction. Am. J. Med. 2004; 117 (6): 406–411.
30. Hu B., Mayer M. P., Tomita M. Modeling Hsp70-mediated protein folding. Biophys. J. 2006; 91 (2): 496–507.
31. Yuan H. B., Huang Y., Zheng S., Zuo Z. Hypothermic preconditioning increases survival of purkinje neurons in rat cerebellar slices after an *in vitro* simulated ischemia. Anesthesiology 2004; 101 (4): 1042–1043.
32. Yuan H. B., Huang Y., Zheng S., Zuo Z. Hypothermic preconditioning reduces Purkinje cell death possibly by preventing the over-expression of inducible nitric oxide synthase in rat cerebellar slices after an *in vitro* simulated ischemia. Neuroscience 2006; 142 (2): 381–389.
33. Allen G. V., Chase T. Induction of heat shock proteins and motor function deficits after focal cerebellar injury. Neuroscience 2001; 102 (3): 603–614.
34. Аврущенко М. Ш., Маршак Т. Л. Синтез белка в нейронах и сателлитных глиальных клетках после глобальной ишемии мозга, вызванной остановкой сердца у крыс. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1997; 123 (3): 257–260.

Поступила 22.10.08