



- глетного кислорода на биосистемы // Современные технологии в медицине. 2012. № 2. С. 128-134.
5. **Мартусевич А.К., Камакин Н.Ф., Иванникова Е.В., Жукова Н.Э.** Характер действия физико-химических факторов на особенности структуризации сыворотки крови человека in vitro // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2012. Вып. 43. С. 112-115.
 6. **Меньщикова Е.Б. с соавт.** Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА. 2008.
 7. **Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицын Н.С.** Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. М.: Наука, 1998.
 8. Синглетно-кислородная терапия. Научно-методическое пособие / Под ред. И.З. Самосюк, Л.И. Фисенко. Киев. 2007.
 9. **Соловьева А.Г., Зимин Ю.В.** Новый способ оценки динамики метаболизма крови у больных и термической травмой // Современные технологии в медицине. 2012. № 2. С. 116-117.
 10. **Судаков К.В. с соавт.** Нормальная физиология. Курс физиологии функциональных систем. М.: «Медицинское информационное агентство», 1999.
 11. **Узденский А.Б.** Клеточные-молекулярные механизмы фотодинамической терапии. М.: Наука. 2010.
 12. Nitric Oxide. Basic Research and Clinical Application / Ed. R.J. Gryglewsky, P. Minuz. Amsterdam; Berlin; Oxford; Tokyo; Washington: IOS Press. DC. 2001.

Estimation of some physical agents action on energy metabolism of human blood in vitro

A.K. Martusevich, A.G. Soloveva, S.P. Peretyagin, V.N. Mitrofanov

We tested action of oxygen, ozone (500 mcg/l), nitric oxide (800 mcg/l) and singlet oxygen on human blood specimens in vitro. Estimated parameters were lactate dehydrogenase activity, blood lactate and some special coefficients. It was stated, that blood oxygenation, ozonation or processing by singlet oxygen stimulated energy reserves, and nitroxilation depressed it.

Key words: reactive oxygen species, nitric oxide, oxidoreductases, blood lactate.

Значение гена раннего реагирования *c-fos* и продуктов его экспрессии в нейронах при различных воздействиях

С.Л. Кузнецов, М.А. Афанасьев

ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздравсоцразвития России, Москва

Контактная информация: Афанасьев Максим Александрович, am-mma@mail.ru

В статье обобщён материал исследований по изучению экспрессии гена раннего реагирования *c-fos* в клетках нервной системы и белков *c-fos*, синтез которых он инициирует в различных условиях эксперимента. Показано, в частности, участие гена и его продуктов в физиологических и патологических процессах, протекающих в отдельных структурах нервной системы.

Ключевые слова: гены раннего реагирования, мРНК *c-fos*, *c-fos*-белки, нейроапоптоз.

Активация генов раннего реагирования – один из механизмов регуляции процесса апоптоза в нервной системе. В свою очередь, нейроапоптоз как патобиохимический процесс лежит в основе многих нейродегенеративных расстройств и проявлений повреждающего влияния на нервную ткань ишемической и/или травматической природы.

Первичная реакция нейрона на апоптическое воздействие, возможно, реализуется именно генами раннего реагирования, такими как *c-fos*, *c-jun* и др. Инициирование их может рассматриваться в качестве эволюционно закреплённого механизма в ответ на повреждение. Следует отметить, что мощным (хотя и не единственным; известны, в частности, белки p53, Rb и др.) ингибитором транскрипции гена *c-fos* служит продукт его экспрессии – белок *c-fos* [31]. Это ингибирование определяется, как предполагается, сывороточным

элементом SRE [22, 30]. Известно, что *Fos*-белок содержит обогащённый положительно заряженными аминокислотами ДНК-связывающий регион и прилежащий к нему домен «лейциновой молнии», необходимый для димеризации с белками *jun*-семейства с образованием активного AP-1 фактора [9, 20].

Изучение экспрессии *c-fos* белков всё больше и больше используется в качестве средства для идентификации функциональности нервных клеток, которые являются частью специфических проводящих путей в нервной системе. Подавляющее большинство экспериментов при этом было проведено на крысах. Одним из первых, кто изучал содержание данных белков, был Е. Булитт (Е. Bullitt). В своих экспериментах он показал, что *c-fos* белки могут применяться в качестве трансинаптических маркёров нейрональной передачи импульса после стимуляции

средством для анестезии, но экспрессия этих белков выражено отмечалась лишь в некоторых типах нейронов, что может говорить о неполной индикации болевого ответа [12]. Кроме того, им же была продемонстрирована экспрессия *c-fos* рядом нейронов в отсутствие стимуляции анестезирующим веществом [13].

Другим автором в это же время показана универсальность гена *c-fos*, т.е. способность к активации в самых разных отделах центральной нервной системы [32].

Группой авторов под руководством Е.А. Корневой была выявлена определённая закономерность экспрессии *c-fos* мРНК в клетках в переднем, паравентрикулярном, дорзомедиальном и вентромедиальном ядрах гипоталамуса после внутривенного введения антигена – столбнячного анатоксина [3, 4], а также бычьего сывороточного альбумина и липополисахарида [5]. Полученные экспериментальные данные побудили авторов сделать вывод о тесной взаимосвязи на генном уровне иммунной и нервной систем, определить пространственно-временные характеристики активации структур гипоталамуса, принимающих участие в реализации реакции на антигенный стимул на уровне экспрессии гена немедленного реагирования *c-fos*. В другом исследовании этим же коллективом автором впервые была продемонстрирована индукция синтеза *c-fos* мРНК (двукратное увеличение *c-fos* позитивных нейронов в сравнении с интактным контролем) уже после 4 ч ротационного стресса в клетках стриатума, зрительных бугров, гипоталамуса и моторной зоны коры полушарий [3]. Одновременно с этим, Гаукема (R.P.A. Gaykema) с коллегами установили, что экспериментальное пересечение блуждающего нерва подавляет экспрессию гена *c-fos* в клетках гипоталамуса при парентеральном (внутрибрюшинном)

введении антигена, в то время как внутривенная инъекция антигена на скорость экспрессии практически не влияет [19]. Возможно, это может свидетельствовать о наличии гуморального пути поступления антигенного сигнала к мозгу, и, следовательно, гуморальных мессенджеров – например, интерлейкина-1 β [11].

Немецкими учёными было показано усиление экспрессии *c-fos* в стриатуме, прилежащем ядре, зрительном бугорке и некоторых других структурах головного мозга крыс в ответ на повторное введение морфина и в течение некоторого времени после введения наркотика [18].

Экспрессия *c-fos* белка может быть использована в качестве высокочувствительного транснейронного маркера для изучения нейронной активности спинного мозга, при повреждении головного мозга (например, фокальной ишемией) и при инъекции пероксидазы хрена в качестве ретроградной метки. Данный метод может быть полезен для исследования транснейронного влияния при повреждении кортикоспинального двигательного тракта. На это было впервые указано Ву и Линг (Y.-P. Wu and E.-A. Ling) [36]. В то же время, когда экспрессия *c-fos* в спинномозговых мотонейронах была наибольшей при вызывании транснейронным эффектом после окклюзии средней мозговой артерии, вероятность, что *c-fos* может инициироваться посредством изменения активности задних конечностей после церебрального ишемического инсульта, не исключена.

Су и соавт. (C. J. Su et al.) в своём эксперименте показали, что после 4 недель антиортостатического вывешивания животного происходит увеличение числа *c-fos*-позитивных клеток в висцеральной зоне ствола, особенно в ядре солитарного тракта [35]. Эти нейроны могут быть

вовлечены, по предположению авторов исследования, в процессы адаптации центральной сердечно-сосудистой регуляции во время невесомости.

При терренкуре, как показали исследователи лаборатории Омори (T. Omori et al.), уровень экспрессии *c-fos* в α -мотонейронах, иннервирующих подошвенную мышцу (75%), более значителен, чем в нейронах, иннервирующих КМ (38%), как и ЭМГ-активность этих мышц, что показывает корреляцию между уровнем экспрессии белка *c-fos* и активностью соответствующей мышцы [28]. В другой работе, выполненной группой исследователей из Испании, проводилась оценка постепенной тренировки на изменение нейрональной экспрессии *c-fos* в гипоталамусе (околожелудочковое, супраоптическое и супрахиазматическое ядра). Группы сравнения представляли собой четырёхдневную тренировку в виде бега в колесе и интактный контроль. Через 1 ч после окончания упражнения число *c-fos*-позитивных клеток в супраоптическом и околожелудочковом ядрах оказалось значительно больше в сравнении с контрольной группой и группой суточного посттренировочного восстановления, что, по мнению авторов данной работы, кажется весьма важным для будущих исследований специфических областей мозга, вовлечённых в постепенную физическую тренировку [26].

К.В. Судаковым и сотр. было показано, что у предрасположенных к эмоциональному стрессу животных максимальная экспрессия гена *c-fos* отмечалась в коре полушарий, миндалине, обонятельных структурах гипоталамуса и стволовом отделе мозга [7, 10]. В свою очередь, у животных, резистентных к эмоциональному стрессу, в аналогичных условиях эксперимента экспрессия данного гена

выявлялась лишь в инфраламбической коре и обонятельных ядрах [8]. Кроме этого, другими авторами было отмечено, что после хронического переменного лёгкого стресса происходит увеличение *c-fos*-позитивных нервных клеток в определённых мозговых структурах, в частности, в области паравентрикулярных ядрах гипоталамуса у обоих полов крыс и в центральной миндалине у самцов [34]. В этом заключается важная роль половой специфичности ответа на стресс и восприимчивость к депрессии. Ранее, М. Палковиц и коллеги (M. Palkovits et al.) выявили разной степени иммунореактивность нейронов стволовой части мозга в ответ на иммобилизационный стресс, боль, вызванную введением формалина, влияние холода, кровотечение и инсулин-вызванную гипогликемию [29]. Наибольшая иммунореактивность при этом отмечалась после 3 ч иммобилизации в нейронах ретикулярной формации, а также катехоламинергических (тирозин-гидроксилазных) нервных клетках и клетках покрышечного ядра моста. Полученные факты приводят авторов к выводу о специфическом влиянии стрессоров на определённые нейронные проводящие пути центральной организации, участвующие в данном ответе. Наконец, исследователями из Канады также, с использованием иммуногистохимических методов окраски нейронов ядер гипоталамуса, показаны различные реакции на иммобилизационный и реальный полётный стрессоры, выделяя, тем самым, разные функциональные типы клеток паравентрикулярных ядер, говоря о дифференцировке процессов для небольших нейронных «возбудителей» [17].

Иммуногистохимическое маркирование нейронов спинного мозга на наличие *c-fos* белков позволяет установить принадлежность реактивных клеток к той

или иной популяции (напр., премоторных промежуточных мотонейронов, вовлечённых в производство локомоций), а также установить их локализацию (пластины Рекседа) [16].

Для определения изменения нейрональной импульсации спинного мозга, идущей по афферентным путям от мышечных веретён, происходящей во время имитируемой гравитационной разгрузки и на разных сроках после неё, а также в сочетании их с высокочастотной электростимуляцией ахиллова сухожилия, Янг и соавт. (W. Yang et al.) использовали определение *c-fos* иммунореактивности данной популяции нейронов [37]. В указанном эксперименте, проведённом на самках крыс линии Sprague-Dawley, имеющих массу 200-250 г, были получены следующие результаты. Двухнедельное антиортостатическое вывешивание ведёт к увеличению общего числа позитивных нейронов. Периодическая стимуляция ахиллова сухожилия или 9-дневный период восстановления после функциональной разгрузки возвращает количество иммунореактивных нервных клеток к норме (интактному контролю). Кроме того, на всём протяжении эксперимента оценивалась локализация меченых клеток в той или иной пластинке спинного мозга. По сравнению с данными, полученными этой группой учёных, в нашем исследовании, проведённом на половозрелых крысах-самцах линии Wistar, не отмечалось какой-либо достоверной динамики *c-fos* иммунореактивных мотонейронов ни при антиортостатическом вывешивании, ни по окончании недельного периода реадaptации [2]. Различия в полученных результатах, на наш взгляд, объясняются, главным образом, тем, что в нашем исследовании анализировалась не вся совокупность мотонейронов, иннервирующих

мышцы задних конечностей, выполняющих в т.ч. противоположные функции, а лишь популяция клеток, участвующих в иннервации двух мышц (передней большеберцовой и камбаловидной).

Ланглет и др. (C. Langlet et al.), используя иммуноцитохимическую методику, показали увеличение количества *c-fos*-позитивных нейронов в первичной и вторичной зонах соматосенсорной коры, а также нейронов спинного мозга в конце двухнедельного периода гиподинамии-гипокинезии [24]. Одновременно с этим авторы обнаружили увеличение числа позитивных по *c-fos* белку клеток в аналогичных анатомических структурах после электрической стимуляции седалищного нерва лабораторного животного. Таким образом, полученные авторами результаты свидетельствуют о более высокой активации корковых нейронов после гиподинамии в сравнении с эффекторными нервными клетками. Это позволяет заключить, что гипокинезия-гиподинамия способствуют возникновению функциональной пластичности.

Кроме того, с использованием иммуногистохимической методики изучалась индукция протоонкогена *c-fos* после 4-часового иммобилизационного стресса. Авторами было продемонстрировано очевидное снижение его экспрессии в клетках переднего и среднего гипоталамуса на фоне предварительного введения дексаметазона при неизменности экспрессии в околожелудочковом ядре гипоталамуса [23]. В связи с этим, они предположили, что ген *c-fos* вовлекается в регуляцию синтеза разнообразных нейромедиаторов стрессорного ответа (напр., CRF-пептида). При этом сами глюкокортикоидные гормоны не блокируют экспрессию *c-fos*, т.к. дексаметазон не затрагивает индукцию этого гена в околожелудочковом ядре. Сниже-

ние стресс-обусловленной иммунореактивности *c-fos* в гипоталамусе посредством введения кортикостероидов происходит, возможно, из-за уменьшенной выработки CRF-пептида околожелудочковыми нейронами гипоталамуса.

Регуляция некоторых физиологических функций – ещё одна роль, отводимая раннему гену *c-fos*. Именно поэтому ген *c-fos* стал активно использоваться для картирования головного мозга в качестве биологического зонда [1]. В этой связи было продемонстрировано его участие в познавательных процессах [6, 33]. В более ранней работе [21] сообщалось об экспрессии иммунореактивного белка *c-fos* в ядрах постсинаптических нейронов (наружных слоёв) дорзальных рогов спинного мозга при отсутствии таковых изменений в одиночном ядре и вентральных рогах в ответ на физиологическую стимуляцию первичных чувствительных нейронов, что может свидетельствовать о быстро происходящих изменениях в экспрессии *c-fos* в специфических постсинаптических нейронах.

В одной из недавних работ для *c-fos* была описана более специфичная отсроченная экспрессия, которая чаще связана с развитием патологического процесса, наблюдаемого при повреждающих и стрессорных воздействиях, и может приводить к запуску апоптоза [25].

Интересной представляется работа по исследованию *c-fos* после микроволновой экспозиции. Так, в одном из исследований М. Карбалло-Квинтас с сотр. (M. Carballo-Quintas et al.) [14] была показана увеличенная экспрессия *c-fos* спустя 1,5 ч после воздействия на лабораторных животных 900 мГц в области неокортекса и палеокортекса и крайне низкая – в проекции гиппокампа, что навело учёных на мысль о том, что *c-fos* (а также исследуемые в этом эксперименте

глиальные маркёры) вызваны комбинированным стрессом нетеплового излучения и токсичного эффекта пикротоксина на мозговую ткань.

Т. Огава и др. (T. Ogawa et al.) совсем недавно был предложен новый гистологический подход для оценки функциональных моделей развития, индуцированного пренатальным 5-бromo-2-деоксиуридином [27]. Эта группа исследователей в основу данной модели положила результаты, также полученные с применением иммуногистохимического окрашивания структур головного мозга на *c-fos* белки.

Кроме того, китайские авторы исследовали активацию нейронов стволового отдела мозга (ядро одиночного пути и околоплечевое ядро) после перорального приёма сахарозы (1-я экспериментальная группа) и раствора сахараина (2-я группа). Оказалось, что иммунопозитивные по *c-fos* клетки у животных контрольной группы сконцентрировались, главным образом, в середине околоплечевого ядра и 4-х рострально-каудальных областях ядра одиночного пути. Однако после приёма сахарозы значительно увеличилось количество этих клеток в изучаемых анатомических структурах, а после приёма сахараина отмечалась лишь незначительная тенденция к росту их числа [15]. В итоге предполагается, что околоплечевое ядро и ядро одиночного пути вовлекаются в восприятие сладкого и преобразование сигнала «сладкого потребления» и, в то же время, повышают интенсивность экспрессии *c-fos*, индуцированную сахарозой, существенно чем нейрональная активность упомянутых стволовых ядер, запускающих интегрирование эффектов вкуса сладкого и сигнала, возникающего после глотания.

Резюмируя сказанное, можно заключить, что ген раннего реагирования *c-fos* активируется при самых разнообразных

влияниях на нервную клетку. Эта активация проявляется экспрессией одних белков исключительно на самых начальных этапах воздействия на клетку. Наконец, экспрессия данного гена (точнее, её скорость) непременно приводит к одному из двух путей: либо к апоптозу нейрона, либо к запуску процессов транскрипции, созревания, трансляции и синтезу белков, направленных на мобилизацию адаптационных механизмов.

Список литературы

1. **Анохин К.В.** Принципы и механизмы деятельности мозга человека. Л.: Наука. 1989. С. 191-192.
2. **Афанасьев М.А.** Маркёры функциональной активности мотонейронов и иннервируемых ими волокон мышц-антагонистов крысы на разных сроках периода послеразгрузочного восстановления // Морфологические ведомости. 2012. № 1. С. 19-23.
3. **Барабанова С.В., Головкин О.И., Новикова Н.С., Носов М.А., Корнева Е.А., Казакова Т.Б.** Влияние стресса на экспрессию индуцибельных генов *c-fos* и интерлейкина-2 в клетках нервной и иммунной систем // Нейрохимия. 1998. Т. 15 (4). С. 380-384.
4. **Корнева Е.А., Казакова Т.Б., Носов М.А.** Экспрессия *c-fos* мРНК и *c-fos* подобных белков в клетках гипоталамических структур при введении антигена. // Аллергология и иммунология. 2000. Т. 1. № 1. С. 37-44.
5. **Перекрест С.В., Гаврилов Ю.В., Абрамова Т.В., Новикова Н.С., Корнева Е.А.** Активация клеток гипоталамических структур при введении антигенов различной природы (по экспрессии *c-fos* гена) // Медицинская иммунология. 2006. Т. 8. № 5-6. С. 631-636.
6. **Сварник О.Е.** Формирование индивидуального опыта и его нейрогенетическое обеспечение // Автореф. дисс... канд. психол. наук. 2003. 24 с.
7. **Судаков К.В.** Индивидуальная устойчивость к эмоциональному стрессу. М.: Горизонт. 1998. С. 215-267.
8. **Судаков К.В., Умрюхин П.Е.** Экспрессия гена *c-fos* при эмоциональном стрессе у крыс: эффекты пептида, вызывающего дельта-сон, и фрагмента АКТГ // Известия НАН Беларуси; серия мед.-биол. наук. 2001. № 1. С. 6-14.
9. **Angel P., Karin M.** The role of Jun, Fos and the AP-1 complex in cell-proliferation and transformation // *Biochimica et Biophysica Acta*, 1991. Vol. 1072 (2-3), pp. 129-157.
10. **Babaei P., Sudakov K.V.** Stress induced *c-fos* expression in the rat brain is individual-typological dependent // *Pathophysiology abstracts of the III International Congress of pathophysiology*. 1998. Vol. 5. Suppl. 1. P. 221.
11. **Banks W.A., Kastin A.J., Broadwell R.D.** Passage of cytokines across the blood-brain barrier. // *Neuroimmunomodulation*. 1995. Vol. 2. P. 241-248.
12. **Bullitt E.** Expression of *c-fos*-like protein as a marker for neuronal activity following noxious stimulation in the rat // *The Journal of Comparative Neurology*. 1990. Vol. 296. P. 517-530.
13. **Bullitt E., Lee C.L., Light A.R., Willcockson H.** The effect of stimulus duration on noxious-stimulus induced *c-fos* expression in the rodent spinal cord // *Brain Research*. 1992. V. 580(1-2). P. 172-179.
14. **Carballo-Quintás M., Martínez-Silva I., Cadarso-Suárez C., et al.** A study of neurotoxic biomarkers, *c-fos* and GFAP after acute exposure to GSM radiation at 900 MHz in the picrotoxin model of rat brains // *Neurotoxicology*. 2011. Vol. 32(4). P. 478-94.
15. **Chen K., Yan J., Li J., et al.** *c-fos* expression in rat brainstem following intake of sucrose or saccharin // *Front Med*. 2011. Vol. 5 (3). P. 294-301.
16. **Dai X., Noga B.R., Douglas J.R., Jordan L.M.** Localization of spinal neurons activated during locomotion using the *c-fos* immunohistochemical method. // *Journal of Neurophysiology*. 2005. Vol. 93(6), P. 3442-3452.
17. **Dumont E.C., Kinkead R., Trottier J.F., Gosselin I., Drolet G.** Effect of chronic psychogenic stress exposure on enkephalin neuronal activity and expression in the rat hypothalamic paraventricular nucleus // *Journal of Neurochemistry*. 2000. Vol. 75 (5). P. 2200-2211.
18. **Erdtmann-Vourliotis M., Mayer P., Linke R., Riechert U., Höllt V.** Long-lasting sensitization towards morphine in motoric and limbic areas as determined by *c-fos* expression in rat brain // *Brain Research Mol Brain Research*. 1999. Vol. 72(1). P. 1-16.
19. **Gaykema R. P. A., Goehler L. I., Tilders J. G. J., McGorry M., Fleshner M., Maier S. F., Watkins L. R.** Bacterial endotoxin induces *fos* immunoreactivity in primary afferent neurons of the vagus nerve // *Neuroimmunomodulation*. 1998. Vol. 5. P. 234 - 240.
20. **Herdegen T., Leah J. D.** Inducible and constitutive transcription factors in the mammalian nervous system: control of gene expression by Jun, Fos and Krox, and CREB/ATF proteins // *Brain Research*. 1998. Vol. 28 (3). P. 370-490.
21. **Hunt S.P., Pini A., Evan G.** Induction of *c-fos*-like protein in spinal cord neurons following sensory stimulation // *Nature*. 1987. Vol. 328 (6131). P. 632-634.
22. **König H., Ponta H., Rahmsdorf U., Büscher M. et al.** Autoregulation of *fos*: the dyad symmetry element as the major target of repression // *EMBO Journal*. 1989. Vol. 8. P. 2559-2566.
23. **Kononen J., Honkaniemi J., Alho H., Koistinaho J., Iadarola M., Pelto-Huikko M.** Fos-like immunoreactivity in the rat hypothalamic-pituitary axis after immobilization stress // *Endocrinology*. 1992. Vol. 130(5). P. 3041-3047.
24. **Langlet C., Canu M.H., Viltart O., Sequeira H., Falempin M.** Hypodynamia-hypokinesia induced variations in expression of *fos* protein in structures related to somatosensory system in the rat // *Brain Research*. 2001. Vol. 29. P. 72-80.
25. **Mohammadi S., Pavlik A., Krajci D., Al-Sarraf H.** NMDA preconditioning and neuroprotection in vivo: delayed onset of kainic acid-induced neurodegeneration and *c-fos* attenuation in CA3a neurons // *Brain Research*. 2009. Vol. 1256. P. 162-172.
26. **Núñez P., Perillan C., Vijande M., Arguelles J.** Progressive training effects on neuronal hypothalamic activation in the rat. // *Neuroscience Letters*. 2012. Vol. 517(2). P. 113-7.
27. **Ogawa T., Kuwagata M., Muneoka K., et al.** Abnormal brain function of the rat neonate in a prenatal 5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU)-induced developmental disorder model // *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2012. Vol. 30(6). P. 507-15.
28. **Omori T., Kawashima H., Kizuka T., Ohiwa N., Tateoka M., Soya H.** Increased *c-fos* gene expression in alpha motoneurons in rat loaded hindlimb muscles with inclined locomotion // *Neuroscience Letters*. 2005. Vol. 389. P. 25-29.
29. **Palkovits M., Baffi J. S., Pacak K.** Stress-induced Fos-like Immunoreactivity in the

- pons and the medulla oblongata of rats // Stress. 1997. Vol. 1 (3). P. 155-168.
30. Pospelova T.V., Volkova I.V., Kukushkin A.N., Svetlikova S.B., Pospelov V.A. The serum element (SRE)--the probable target for the negative control in the regulation of the proto-oncogene c-fos promoter // Dokl. Akad. Nauk SSSR. 1990. Vol. 315. № 4. P. 1003-1010.
31. Sasson-Corsi P., Der C. J., Verma I. M. Ras-induced neuronal differentiation of PC12 cells: possible involvement of fos and jun // Molecular and Cellular Biology. 1989. Vol. 9 (8). P. 3174-3183.
32. Sheng M., Greenberg M.E. The regulation and function of c-fos and other immediate early genes in the nervous system // Neuron. 1990. Vol. 4. P. 477-485.
33. Solov'eva N.A., Lagutina L.V., Antonova L.V., Anokhin K.V. Regulation of c-fos gene expression in the rat olfactory bulb during olfactory learning // Neuroscience Behavioral Physiology. 2007. Vol. 37(7). P. 697-704.
34. Sterrenburg L., Gaszner B., Boerrigter J., et al. Chronic stress induces sex-specific alterations in methylation and expression of corticotropin-releasing factor gene in the rat // Public Library of Science One. 2011. Vol. 6(11). 28128 p.
35. Su C.J., Bao J.X., Zhang L.F., Rao Z.R. Fos protein expression in the medulla oblongata and changes in size of spinal lateral horn neurons after 4-wk simulated weightlessness in rats // Journal of Gravitational Physiology. 2000. Vol. 7(3). P. 71-78.
36. Wu Y.-P. and Ling E.-A. Expression of Fos in the spinal motoneurons labeled by horseradish peroxidase following middle cerebral artery occlusion in rat // Brain Research. 1998. Vol. 45. P. 571-576.
37. Yang W., Li Fan X., Zhang H., Wu S. D., Song X. A. Effects of hindlimb unloading and reloading on c-fos expression of spinal cord evoked by vibration of rat Achille tendon // Neuroscience Letters. 2008. Vol. 439. P. 1-6.

The values of early response gene *c-fos* and products of its expression in neurons under different treatments

S.L. Kuznetsov, M.A. Afanasyev

In article summarizes the material experimental studies on the early response gene *c-fos* in the cells of the nervous system and protein *c-fos*, which it initiates synthesis of variety experimental conditions. It is shown, in particular, the involvement of gene and its products in the physiological and pathological processes proceeding in the individual structures of nervous system.

Key words: early response genes, *c-fos* mRNA, *c-fos* proteins, neuroapoptosis.

Частота полиморфных маркеров CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17 среди русской популяции и сравнение распространенности CYP2C19*2 у пациентов с ишемической болезнью сердца, получающих терапию клопидогрелем, и здоровых добровольцев

К.Б. Мирзаев¹, Д.А. Сычев¹, В.Н. Каркищенко³, А.В. Грачев², Г.П. Князева², Р.Е. Казаков, А.В. Карасёв¹

¹ – Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва

² – «СМ-клиника», Москва

³ – ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России», Московская область

Контактная информация: д.м.н., профессор Сычев Дмитрий Алексеевич, Dmiry.Alex.Sychev@gmail.com

Одной из широко распространенных причин индивидуальной изменчивости ответа на лекарственную терапию является генетический полиморфизм ферментов биотрансформации – цитохрома P450. Мы обследовали 40 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), получающих терапию клопидогрелем, и 146 здоровых добровольцев. Носительство полиморфных маркеров CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17 определялось методом Real-Time PCR. Среди пациентов: 20 человек имели генотип CYP2C19 *1/*1 (50%), 12 – CYP2C19 *1/*2 (30,0%), 5 – CYP2C19 *1/*17 (12,5%) и 3 – CYP2C19 *17/*17 (7,5%). Генотипы *1/*3, *3/*3 и **2/*2 обнаружены. Среди здоровых людей по CYP2C19*2: 111 имели генотип CYP2C19 *1/*1 (76,1%), 31 – CYP2C19 *1/*2 (21,2%) и 4 – CYP2C19 *2/*2 (2,7%). Частота CYP2C19*2 у пациентов с ИБС и у здоровых добровольцев составила 15,0% и 13,3% соответственно ($p=0,323$). Полученные данные могут быть полезны для разработки рекомендаций по персонализированной антиагрегантной терапии у российских пациентов с ИБС.

Ключевые слова: CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17, клопидогрел, фармакогенетика.

Введение

Одной из широко распространенных причин индивидуальной изменчивости ответа на лекарственную терапию является генетический полиморфизм ферментов биотрансформации – цитохрома P450. Цитохром P450C19 (CYP2C19) – изофермент, ответственный за метаболизм ряда лекарственных препаратов, в том числе барбитуратов, диазепама, лансопразола, фенитоина, клопидогрела, омепразола, прогуганила и пропранолола [1]. Клопидогрел является пролекарством, требующим биоактивации для оказания

антитромбоцитарного эффекта. После абсорбции ~85% препарата превращается в неактивный метаболит – SR 26334 под воздействием карбоксилэстеразы-1. Оставшиеся ~15% подвергаются двухэтапной биотрансформации в печени при участии изоферментов системы цитохромов P-450. На первом этапе образуется 2-оксо-клопидогрел, на втором этапе – активный метаболит-R130964. Наибольший вклад в метаболизм клопидогрела в печени вносит изофермент CYP2C19. Известно 25 полиморфных вариантов одноименного гена CYP2C19, кодирующего