

**НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ
У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ***Геншат Саляхутдинович Галяутдинов, Марат Александрович Лонкин**Казанский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии,
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, e-mail: galgen077@mail.ru, e-mail: pallaid@inbox.ru*

Реферат. Цель исследования — изучение развития когнитивных нарушений при хронической сердечной недостаточности и возможностях их коррекции комбинированными препаратами антител к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе. В ходе анализа литературы выявлена достоверная взаимосвязь между течением хронической сердечной недостаточности и появлением когнитивных нарушений, возможность и целесообразность терапии препаратами антител к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе. Учитывая выявленные факты, существенно должен измениться подход к тактике лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, когнитивные нарушения, белок S-100, NO-синтаза.

**NEW THERAPEUTIC POSSIBILITIES AT COGNITIVE
LESIONS OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE***Genshat S. Galyautdinov, Marat A. Lonkin**Kazan State Medical University, Department of Hospitable
therapy, 420012, Kazan, Butlerov street, 49,
e-mail: pallaid@inbox.ru.*

The purpose of the study — study of development of cognitive impairment in patients with chronic heart failure and their possible correction by combined therapy with brain-specific antibodies to S-100 protein and endothelial NO-synthase. During the analysis of the literature there was found significant correlation between the course of chronic heart failure and the emergence of cognitive impairment, the possibility and advisability of therapy with brain-specific antibodies to S-100 protein and endothelial NO-synthase. The approach to the tactics of treatment of patients with chronic heart failure should be significantly changed, considering the revealed facts.

Key words: chronic heart failure, cognitive impairment, S-100 protein, NO-synthase.

Хроническая сердечная недостаточность (XCH) — одно из наиболее распространенных осложнений всех сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), во многом определяющее их течение, а так же прогноз [1]. Среди всех ССЗ, у пациентов с XCH наиболее часто выявляют нарушения когнитивных функций различной степени [24, 17, 14]. В последнее время внимание привлечено к изучению новых препаратов, созданных

на основе антител к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе, являющимися релиз-активными препаратами, активность которых обеспечивается за счет особой технологической обработки исходного вещества. Спектр фармакологических эффектов данных препаратов обусловлен модифицирующим влиянием препарата на функциональную активность белка S-100 и эндотелиальной NO-синтазы (e-NOS) — ключевых компонентов, участвующих в реализации важнейших процессов в центральной нервной системе, а так же сосудистом русле. Белок S-100 является малым димерным протеином с молекулярной массой около 10,5 кД и включен в Ca-зависимую регуляцию различных внутриклеточных процессов, впервые был выделен В. Moore в 1965 г.

Название “S100” связано со способностью белка растворяться в 100% растворе сульфата аммония при pH 7,2. S100 — это группа уникальных для нервной ткани кислых кальций-связывающих белков, отличающихся по заряду и массе, но тождественных иммунологически. Концентрация их в мозге в 100000 раз превышает содержание в других тканях и составляет до 90% растворимой фракции белков нервных клеток [5]. Все фракции S100 специфически взаимодействуют с кальцием, но отличаются друг от друга количеством кальций-связывающих центров (от 2 до 8) [5]. Большинство белков S100 (до 85–90% от общего содержания в нервной ткани) сосредоточены в астроцитах, 10–15% расположены в нейронах, минимальное их количество определяется в олигодендроцитах. Белки S100 синтезируются в ранние сроки после метаболического повреждения глиальными клетками, активированными гипоксией или недостатком глюкозы, а затем транспортируются в нейроны [16, 37–40, 46]. В клетке они локализуются преимущественно в цитоплазме, а также в синаптической мембране

и хроматине [13]. Проведенные исследования позволили рассматривать белки S100 в качестве одного из узловых молекулярных компонентов сложных внутриклеточных систем, обеспечивающих функциональный гомеостаз клеток мозга путем сопряжения и интеграции разноплановых метаболических процессов [13].

Различные изоформы и конформеры белков S100 представляют наиболее универсальные из известных макромолекул, которые участвуют в регуляции практически всех основных мембранных, цитоплазматических, ядерных, метаболических процессов, связанных с обеспечением механизмов восприятия и интеграции поступающей в нервную систему информации [6], принимают участие в ответе генов раннего реагирования, в реализации генетических программ апоптоза и антиапоптозной защиты [55].

В наномолярных концентрациях белки S-100 обладают тропностью к нейронам и репаративной активностью, но при их гиперпродукции, в микромолярных концентрациях, могут усиливать нейровоспаление и вызвать дальнейшее неврологическое повреждение нейронов, вызывая апоптоз [60].

Регуляторный потенциал белков S100 реализуется через системы вторичных мессенджеров и прежде всего внутриклеточных ионов Ca^{2+} . Кальций-зависимая перестройка пространственной структуры белков S100 позволяет им в форме тех или иных конформеров специфически связываться с определенными молекулами нервной ткани, аллостерически регулируя активность последних или образуя с ними надмолекулярные комплексы с измененными функциональными свойствами. Таким образом, белки S100, не подменяя в функциональном отношении ни одно из ключевых метаболических звеньев, участвуют в их системной интеграции, что и составляет молекулярную основу организации специфических физиологических функций нервной системы.

Экспериментально доказано участие белков группы S100 в регуляции процессов направленного роста отростков нейронов, в завершении нейроонтогенеза как в морфологическом, так и функциональном отношении, в становлении основных форм врожденного поведения, в механизмах памяти и обучения. В ходе многолетних исследований показано, что обработанные определенным образом разведения различных веществ, способны оказывать непосредственное модифицирующее воздействие на структуру исходного

вещества. Последовательное уменьшение концентрации приводит к тому, что вещество приобретает принципиально новые свойства, что сопровождается так называемой релиз-активностью. Показано, что релиз-активные формы препаратов обладают рядом типичных характеристик, позволяющих интегрировать их в современную фармакологию (специфичность, отсутствие привыкания, безопасность, высокая эффективность) [22].

Белки подгруппы S100A1 экспрессируются на высоком уровне в миокарде исключительно млекопитающих. S100A1 в повышенных концентрациях определяется у пациентов с гипертрофией правого желудочка [29] и в пониженных концентрациях у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью [53]. Этот вывод указывает на корреляцию между продукцией S100A1 и сократительной способностью миокарда. У пациентов с острым коронарным синдромом повышение в плазме концентрации S100A1 может быть связано с ролью S100A1 как кардиопротекторного фактора с антиапоптотической функцией [39, 43]. Концентрация сердечных S100A1 снижается у пациентов, страдающих сердечной недостаточностью [52]. Многочисленные исследования показали, что ингибирование S100A1 уменьшает сокращение кардиомиоцитов в результате функционального нарушения рианодин-рецепторов (RyR) [51, 44–46]. Однако S100A1 регулирует кальциевый обмен в миоцитах не только путем модуляции активности RyR, но и путем воздействия на саркоплазматическую ретикулярную кальциевую АТФ-азу и протеинкиназу А. Молекулярный механизм, лежащий в основе этого явления является до сих пор неизвестным. Исследования показывают, что S100A1 может влиять не только систолические цитоплазматические уровни кальция, но так же и на диастолическое регулирование кальция [61]. Таким образом, гиперэкспрессия S100A1 в клетках может снижать обмен кальция в кардиомиоцитах. При проведении электрокардиографии на S100A1-дефицитных мышцах, будет определяться удлинение интервалов QT и ST, что указывает на продолжительный период реполяризации миокарда. [54]

В то время как концентрация белка S100A1 определено и высоко выражена в миокарде млекопитающих, транскрипционное регулирование S-100B модулируется и в отрицательных и в положительных (т.е., альфа-1-адренергических агонистах опосредовано через альфа-1-адренергические рецепторы) элементах [59].

Индукция белка S-100B в поврежденном миокарде, вероятно, является компонентом ответа миоцитов на трофическую стимуляцию, которая функционирует как механизм негативных откликов, чтобы ограничить клеточный рост и ассоциированные изменения в экспрессии гена [49]. Как таковой, синтез S-100B в сердце, как предполагается, ответственен за ремоделирование левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда и уменьшение гипертрофии, усиление апоптоза, а так же прогрессирующее ухудшение сердечной функции и увеличение смертности при инфаркте миокарда [59, 50].

Свойства и эффекты антител к нейроспецифическому белку S100 (AT S100) хорошо изучены в экспериментальных исследованиях. Созданные на их основе препараты применяются в клинической практике в качестве нейропротективных и анксиолитических средств, а также для терапии нарушений когнитивных функций. Молекулярной мишенью AT S100 является кальций-связывающий нейроспецифический белок S100, который участвует в регуляции разнообразных внутриклеточных процессов: передаче сигнала вторичными мессенджерами, роста, дифференцировки, апоптоза нейронов и глии, модуляции энергетического метаболизма клеток [38]. AT S100 оказывают анксиолитическое, антидепрессивное, ноотропное, стресс-протективное, антиастеническое, антиамнестическое, антигипоксическое, нейропротективное действие. Релиз-активные антитела (РАА) модифицируют функциональную активность белка S100, осуществляющего в мозге сопряжение синаптических (информационных) и метаболических процессов. Оказывая ГАМК-миметическое и нейротрофическое действие, AT S100 повышают активность стресс-лимитирующих систем, способствует восстановлению процессов нейрональной пластичности. Кроме того, AT S100 ингибируют процессы перекисного окисления липидов.

В условиях интоксикации, гипоксии, при состояниях после ишемии мозга они оказывают нейропротективное действие, ограничивают зону повреждения и способствуют восстановлению функций ЦНС. AT S100 нормализуют нарушенные процессы активации и торможения в ЦНС, улучшают память и внимание [4, 21]. В исследованиях на линиях клеток Jurkat и MCF-7 показано, что AT S100 реализуют свое действие через $\sigma 1$ -рецептор и глициновый сайт NMDA-глутаматного рецептора [23]. Наличие подобного взаимодействия

может косвенно свидетельствовать о влиянии препарата на различные медиаторные системы, в том числе глутаматергическую [42], норадренергическую [36], дофаминергическую [56] и холинергическую [41].

Вероятно, именно разнообразие функций белка S100 и лежит в основе широкого спектра фармакологических эффектов AT S100. В экспериментальных исследованиях было показано, что AT S100 влияют на синаптическую пластичность и электрические характеристики мембраны изолированных нейронов [30], обладают ГАМК-А- и ГАМК-Б-модулирующим действием, оказывают влияние на серотонинергическую систему [20]. О наличии взаимодействия препарата с ГАМК-ергической системой говорят и вызванные им электрофизиологические изменения в структурах головного мозга крыс, характерные для бензодиазепиновых анксиолитиков (повышение мощности альфа- и бета-ритмов) [40]. Следует отметить, что в отличие от традиционных бензодиазепиновых анксиолитиков, AT S100 не вызывают седации и миорелаксации [30]. AT S100 также способствуют восстановлению процессов нейрональной пластичности. Так, в модели формирования длительной посттетанической потенциации (ДПТП) на переживающих срезах гиппокампа крысы было показано, что блокада ДПТП, вызванная инкубацией срезов с AT S100, ингибируется при совместной инкубации с РАА к белку S100 [30]. Нейропротективные эффекты AT S100 исследовали в экспериментах на моделях гипобарической гипоксии, а также ишемического и геморрагического инсультов, в которых наблюдали увеличение продолжительности жизни экспериментальных животных, уменьшение зоны инсульта, уменьшение выраженности неврологического дефицита, когнитивных и эмоциональных расстройств [15].

Согласно современным представлениям, в патогенезе возникновения и прогрессирования многих ССЗ, в том числе и ХСН, одну из основных ролей играет эндотелиальная дисфункция (ЭД) [3]. Эндотелий сосудов выполняет ряд функций, важнейшей из которых является регуляция сосудистого тонуса. Еще R.F. Furchgott и J.V. Zawadzki доказали, что расслабление сосудов после введения ацетилхолина происходит вследствие высвобождения эндотелием эндотелиального фактора релаксации (ЭФР), и активность этого процесса зависит от целостности эндотелия [33]. Новым достижением в изучении эндотелия было

определение химической природы ЭФР – оксида азота (NO) [48]. Эндотелиальная NO-синтаза – конституциональный фермент, регулируемый содержанием кальция. При активации этого фермента в эндотелии происходит синтез физиологического уровня NO, приводящего к релаксации гладкомышечных клеток. NO, образующийся из L-аргинина, при участии фермента e-NOS активирует в гладкомышечных клетках гуанилатциклазу, стимулирующую синтез циклического гуанозинмонофосфата [19], который является основным внутриклеточным мессенджером в сердечно-сосудистой системе и снижает содержание кальция в тромбоцитах и гладких мышцах. Поэтому конечными эффектами NO являются дилатация сосудов, торможение активности тромбоцитов и макрофагов. Вазопротекторные функции NO заключаются в модуляции высвобождения вазоактивных модуляторов, блокировании окисления липопротеинов низкой плотности, подавлении адгезии моноцитов и тромбоцитов к сосудистой стенке [12].

Таким образом, роль NO не ограничивается только регуляцией сосудистого тонуса. Он проявляет ангиопротекторные свойства, регулирует пролиферацию и апоптоз, окислительные процессы, блокирует агрегацию тромбоцитов и оказывает фибринолитический эффект [8]. В настоящее время под ЭД понимают дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелий-зависимых процессов. Развитие ЭД одни исследователи связывают с недостатком продукции или биодоступности NO в стенке артерий, другие – с дисбалансом продукции вазодилатирующих, ангиопротекторных и ангиопротеративных факторов, с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических и пролиферативных факторов – с другой [9].

Основную роль в развитии ЭД играют окислительный стресс [34], продукция мощных вазоконстрикторов, а также цитокинов и фактора некроза опухоли, которые подавляют продукцию NO [37]. При длительном воздействии повреждающих факторов (гемодинамическая перегрузка, гипоксия, интоксикация, воспаление) функция эндотелия истощается и извращается, в результате чего в ответ на обычные стимулы возникают вазоконстрикция, пролиферация и тромбообразование [18]. При ЭД нарушается баланс между гуморальными факторами, оказывающими защитное действие (NO, простагландины), и факторами,

повреждающими стенку сосуда (эндотелин-1, тромбоксан A₂, супероксид-анион). Одними из наиболее существенных звеньев, повреждающихся в эндотелии, являются нарушение в системе NO и угнетение e-NOS. Развившаяся при этом ЭД обуславливает вазоконстрикцию, повышенный клеточный рост, пролиферацию гладкомышечных клеток, накопление в них липидов, адгезию тромбоцитов крови, тромбообразование в сосудах и агрегацию [27]. Эндотелин-1 играет важную роль в процессе дестабилизации атеросклеротической бляшки, что подтверждается результатами обследования больных с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда (ИМ) [10]. Отмечено наиболее тяжелое течение острого ИМ при снижении уровня NO с частым развитием острой левожелудочковой недостаточности, нарушениями ритма и формированием хронической аневризмы левого желудочка сердца [11]. В настоящее время ЭД рассматривают в качестве одного из основных механизмов формирования ХСН, в патогенезе которой выделяют такие механизмы, как повышение активности эндотелиального аденозинтрифосфата, сопровождающегося увеличением синтеза ангиотензина II, подавление экспрессии e-NOS и снижение синтеза NO, а также повышение уровня эндотелина-1, оказывающего вазоконстрикторное и пролиферативное действие [7].

При избыточной активации e-NOS в эндотелии коронарных, мозговых и периферических сосудов наблюдается гиперпродукция NO [2]. Прямые нейротоксические эффекты избытка NO опосредованы дисфункцией митохондрий и истощением АТФ, которое приводит к падению мембранного потенциала митохондрий и высвобождению митохондриальных белков. Эти белки, включая цитохром c и Smac, в свою очередь, активируют каспазный каскад, ведущий к апоптотической гибели нейронов [58]. NO угнетает дыхание митохондрий путем ингибирования цитохромоксидазы, комплекса I и комплекса II [31]. Ингибирование дыхательной цепи митохондрий NO и его реактивными производными стимулирует выход из митохондрий супероксида [57]. Повреждение дыхательных комплексов митохондрий в нейронах и астроцитах, вызванное гиперпродукцией NO, играет особенно важную роль в развитии нейродегенеративных процессов [28]. Одной из причин гибели нейронов при гиперпродукции NO является эксайтотоксичность, которая представ-

ляет собой избыточное возбуждение нейронов под действием высоких концентраций внеклеточного глутамата, связывающегося с NMDA-рецепторами [55]. Ингибиторы дыхательной цепи, включая NO, способствуют апоптотической гибели нейронов, повышая их чувствительность к внеклеточному глутамату [47].

Важную роль в развитии когнитивных нарушений и нейродегенерации играет так же так называемая нейрососудистая дисфункция, связанная с нарушением биодоступности NO, синтезированного e-NOS и нейрональной NO-синтазой. Другим источником избытка NO может являться аберрантная e-NOS в эндотелиальных клетках. Такая e-NOS, кроме NO, продуцирует большие количества супероксида и, следовательно, генерирует пероксинитрит [32]. Очевидно, избыток NO, синтезируемый в эндотелиальных клетках, вызывает тяжелые повреждения как самих мозговых сосудов, так и окружающих нейронов. Развивающаяся в результате структурная патология микрососудов приводит к дисфункции эндотелия и дисрегуляции NO, в первую очередь, в гиппокампе и энторинальной коре. Дисфункция и структурная патология сосудов вызывают сосудистое воспаление и активацию глиальных клеток и астроцитов. Эти факторы ведут к дальнейшему снижению мозгового кровотока и дополнительной генерации провоспалительных стимулов, таких как активные формы кислорода и азота [25]. Все эти нарушения вызывают гипоперфузию мозга, обусловленную нарушением вазодилатации и удаления продуктов метаболизма и токсинов из внеклеточного пространства вследствие сниженной проницаемости капилляров [26].

Исходя из вышесказанного становится неоспоримой возможность использования в терапии когнитивных нарушений при ХСН препаратов, в состав которых входят антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе, сочетающих в себе нейропротективные, ноотропные, анксиолитические и антигипоксические свойства. Этот аспект позволяет расширить горизонты понимания самой хронической сердечной недостаточности, а так же предполагает возможность, теоретическую обоснованность и перспективность проведения комплексной терапии хронической сердечной недостаточности.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континуум // Сердечная недостаточность. 2002. № 11. С. 7–11.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // Кардиология. 2001. Т. 41, № 5. С. 100–104.
3. Белоусов Ю.Б. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии. Методы коррекции // Фармотека. № 6 (84). С. 62–72.
4. Воронина Т.А., Молодавкин Г.М., Сергеева С.А. и др. ГАМК-ергическая система в реализации анксиолитического действия «Пропротена»: экспериментальное исследование // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2003. №1. С.37–39.
5. Грудень М.А., Полетаев А.Б. Биохимия. М., 1987. С. 915–917.
6. Грудень М.А., Сторожева З.И., Шерстнев В.В. Регуляторные антитела к нейротрофическим факторам: клинко-экспериментальное исследование / Нейроиммунопатология. М., 1999. С. 19–20.
7. Драпкина О.М. и др. Особенности синтеза оксида азота у больных инфарктом миокарда // Клиническая медицина. 2000. № 78 (3). С. 19–23.
8. Ельський В.Н. и др. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний // Журн. АМН Украины. 2008. № 14 (1). С. 51–62.
9. Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология. 1998. Т. 38, № 9. С. 68–80.
10. Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез // Украинский кардиологический журн. 2004. № 1. С. 22–34.
11. Лутай М.І. та ін. Концентрація ендотеліну-1 в плазмі крові з вираженістю клінічних проявів стабільної стенокардії напруження // Укр. мед. часопис. 2004. № 4 (42). С. 105–108.
12. Медведь В.И. Долгожданный донатор оксида азота // Здоровье Украины. 2009. № 13–14. С. 62.
13. Полетаев А.В. Мозгоспецифические белки S-100, их эндогенные акцепторы и лиганды и регуляция метаболических процессов в нервной ткани: Автореф. дисс. докт. мед. наук. М.: Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии, 1987. 26 с.
14. Ресина И.А. Выявление состояний депрессии и тревоги, качество жизни у больных с хронической сердечной недостаточностью // Актуальные вопросы военной и практической медицины. Сборник трудов II научно-практической конференции врачей Приволжско-Уральского военного округа. Оренбург, 2001. С. 220–223.
15. Романова Г.А., Воронина Т.А., Сергеева С.А. и др. Исследование противоишемического, нейропротекторного действий пропротена // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2003. №1. С.123–125.
16. Сандалов В.Б. Нейрохимия. М., 1984. С. 116–123.
17. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М., 2003. 423 с.
18. Сторожаков Г.И., Верещагина Г.С., Малышева Н.В. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии у

- пациентов пожилого возраста // Клиническая геронтология. 2003. Т. 9, № 1. С. 23–28.
19. Ткаченко М.М. Оксид азота та судинна регуляція // Теоретична медицина. 1997. Т.3, № 2. С. 241–254.
 20. Хейфец И.А., Дугина Ю.Л., Воронина Т.А. и др. Участие серотонинергической системы в механизме действия антител к белку S-100 в сверхмалых дозах // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2007. №143. С. 535–537.
 21. Шакова Ф.М. Нарушения поведения при локальном ишемическом повреждении коры головного мозга крыс: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.: ГУ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии Российской АМН. 2004. 106 с.
 22. Эпштейн О.И. Феномен релиз-активности и гипотеза пространственного гомеостаза // Успехи физиологических наук. 2013. №44. С.54–76.
 23. Эртузун И.А. Механизмы анксиолитического и антидепрессантного действия Тенотена: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. Томск: Научно-исследовательский институт фармакологии, 2012. 147 с.
 24. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврологический журнал. 2006. № 11, Прил. 1. С. 4–12.
 25. Brown G.C. Nitric oxide and neuronal death // Nitric Oxide. 2010. Vol. 23. P. 153–165.
 26. De la Monte S.M., Sohn Y.K., Etienne D. et al. Role of aberrant nitric oxide synthase-3 expression in cerebrovascular degeneration and vascular-mediated injury in Alzheimer's disease // Annals of the New York Academy of Sciences. 2000. Vol. 903. P. 61–71.
 27. Dimmeler F., Zeiher A.M. Endothelial cells apoptosis in angiogenesis and vessel regression // Circulation Research. 2000. Vol. 87. P. 434–444.
 28. Dong X.X., Wang Y., Qin Z.H. Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases // Acta Pharmacologica Sinica. 2009. Vol. 30. P. 379–387.
 29. Ehlermann P., Remppis A., Guddat O. et al. Right ventricular upregulation of the Ca(2+) binding protein S100A1 in chronic pulmonary hypertension // Biochimica et Biophysica Acta. 2000. №1500. P. 249–255.
 30. Epstein O.I., Beregovoy N.A., Sorokina N.S. et al. Membrane and synaptic effects of anti-S-100 are prevented by the same antibodies in low concentrations // Frontiers in Biosciens. 2003. №8. P. 79–84.
 31. Erusalimsky J.D., Moncada S. Nitric oxide and mitochondrial signaling: from physiology to pathophysiology // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. 2007. Vol. 27. P. 2524–2531.
 32. Forstermann U., Li H. Therapeutic effect of enhancing endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression and preventing eNOS uncoupling // British Journal of Pharmacology. 2011. Vol. 164. P. 213–223.
 33. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // Ibid. 1980. Vol. 288. P. 373–376.
 34. Galle J., Heermeier K. Angiotensin II and oxidized LDL an unholy alliance creating oxidative stress // Nephrology Dialysis Transplantation. 1999. Vol. 14. P. 2585–2589.
 35. Gerlach R., Demel G., H.G. König et al. Active secretion of S100B from astrocytes during metabolic stress // Neuroscience. 2006. Vol. 141. P.1697–1701.
 36. Gonzalez-Alvarez G.M., Werling L.L. Sigma receptor regulation of norepinephrine release from rat hippocampal slices // Brain Research. 1995. №673. P. 61–69.
 37. Harrison D.G. Endothelial function and oxidant stress // Clinical Cardiology. 1997. Vol. 20. P. 11–17.
 38. Heizmann C.W., Fritz G., Schäfer B.W. S100 proteins: structure, functions and pathology // Frontiers in Biosciens. 2002. №7. P.1356–1368.
 39. Kiewitz R., Acklin C., Minder E. et al. S100A1, a new marker for acute myocardial ischemia // Biochemical and Biophysical Research Communications. 2000. № 274. P. 865–871.
 40. Krijzer F., Herrmann W.M. Advances in Pharmacology-EEG // International pediatric endosurgery group. 1996. Vol. 204. P. 133–147.
 41. Maurice T., Su T.P., Privat A. Sigma 1 receptor agonists and neurosteroids attenuate β 25-35-amyloid peptide-induced amnesia in mice through a common mechanism // Neuroscience. 1998. №83. P. 413–428.
 42. Monnet F., Debonnel G., Junien J-L et al. N-methyl-D-aspartate-induced neuronal activation is selectively modulated by sigma-receptors // European Journal of Pharmacology. 1990. №179. P. 441–445.
 43. Most P., Boerries M., Eicher C. et al. Extracellular S100A1 protein inhibits apoptosis in ventricular cardiomyocytes via activation of the extracellular signal-regulated protein kinase 1/2 (ERK1/2) // The Journal of Biological Chemistry. 2003. № 278. P. 48404–48412.
 44. Most P., Remppis A., Pleger S.T. et al. Transgenic overexpression of the Ca²⁺-binding protein S100A1 in the heart leads to increased in vivo myocardial contractile performance // The Journal of Biological Chemistry. 2003. № 278. P. 33809–33817.
 45. Most P., Seifert H., Gao E. et al. Cardiac S100A1 protein levels determine contractile performance and propensity toward heart failure after myocardial infarction // Circulation. 2006. № 114. P. 1258–1268.
 46. Most P., Seifert H., Gao E. et al. S100A1: a regulator of myocardial contractility // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2001. №98. P. 13889–13894.
 47. Nicholls D.G., Budd S.L. Neuronal excitotoxicity: the role of mitochondria // Biofactors. 1997. Vol. 8. P. 287–299.
 48. Palmer R.M., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for biological activity of endothelium-derived relaxing factor // Ibid. 1987. 327. P. 524–526.
 49. Parker T.G., Marks A., Tsoporis J.N. Induction of S100b in myocardium: an intrinsic inhibitor of cardiac hypertrophy // Canadian Journal of Applied Physiology. 1998. № 23. P. 377–389.
 50. Pleger S.T., Most P., Katus H.A. S100 proteins: a missing piece in the puzzle of heart failure? // Cardiovascular Research. 2007. №75. P.1–1.
 51. Prosser B.L., Wright N.T., Varney K.M. et al. S100A1 binds to the calmodulin-binding site of ryanodine receptor and modulates skeletal muscle excitation-contraction coupling // The Journal of Biological Chemistry. 2008. № 283. P.5046–5057.
 52. Remppis A., Greten T., Schäfer B.W. et al. Altered expression of the Ca(2+)-binding protein S100A1 in human cardiomyopathy // Biochimica et Biophysica Acta. 1996. №1313. P. 253–257.
 53. Remppis A., Greten T., Schäfer B.W. et al. Altered expression of the Ca(2+)-binding protein S100A1 in human cardiomyopathy // Biochimica et Biophysica Acta. 1996. № 1313. P. 253–257.

54. Schaub M.C., Heizmann C.W. Calcium, troponin, calmodulin, S100 proteins: from myocardial basics to new therapeutic strategies // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2008. №369. P.247–264.
55. Scotto C., Deloulme J.C., Rousseau D. et al. Calcium and S100B Regulation of p53-Dependent Cell Growth Arrest and Apoptosis // *Molecular Cell Biology*. 1998. Vol.18. №7. P. 4272–4281.
56. Steinfels G.F., Tam S.W., Cook L. Electrophysiological effects of selective -receptor agonists, antagonists, and the selective phencyclidine receptor agonist MK-801 on midbrain dopamine neurons // *Neuropsychopharmacology*. 1989. №2. P. 201–208.
57. Stewart V.C., Sharpe M.A., Clark J.B. et al. Astrocyte-derived nitric oxide causes both reversible and irreversible damage to the neuronal mitochondrial respiratory chain // *Journal of Neurochemistry*. 2000. Vol. 75. P. 694–700.
58. Togo T., Katsuse O., Iseki E. Nitric oxide pathways in Alzheimer's disease and other neurodegenerative dementias // *Neurological Research*. 2004. Vol. 26. P. 563–566.
59. Tsoporis J.N., Mohammadzadeh F., Parker T.G. S100B: a multifunctional role in cardiovascular pathophysiology // *Amino Acids*. 2010. Vol. 41, № 4. P. 1–4.
60. Van Eldik L.J., Wainwright M.S. The Janus face of glial-derived S100B: Beneficial and detrimental functions in the brain // *Restorative Neurology and Neuroscience*. 2003. № 21. P. 97–108.
61. Völkers M., Loughrey C.M., Macquaide N. et al. S100A1 decreases calcium spark frequency and alters their spatial characteristics in permeabilized adult ventricular cardiomyocytes // *Cell Calcium*. 2007. № 41. P. 135–143.
62. Wang Xiu-Jie, M. Wang. The S100 protein family and its application in cardiac diseases // *World Journal of Emergency Medicine*. 2010. Vol. 1, № 3. P. 165–168.
63. Wojtczak-Soska K., Lelonek M. S-100B protein: An early prognostic marker after cardiac arrest // *Cardiology Journal*. 2010. Vol. 17, № 5. P. 532–536.
7. Drapkina O.M. et al. *Klinicheskaya meditsina*. 2000. № 78 (3). pp. 19–23. (in Russian)
8. El's'kii V.N. et al. *Zhurn. AMN Ukrainy*. 2008. № 14 (1). pp. 51–62. (in Russian)
9. Zateishchikova A.A., Zateishchikov D.A. *Kardiologiya*. 1998. Vol. 38, № 9. pp. 68–80. (in Russian)
10. Lutai M.I. *Ukrainskii kardiologicheskii zhurn*. 2004. № 1. pp. 22–34. (in Russian)
11. Lutai M.I. et al. *Ukr. med.chasopis*. 2004. № 4 (42). pp. 105–108. (in Ukraine)
12. Medved' V.I. *Zdorov'e Ukrainy*. 2009. № 13–14. pp. 62. (in Russian)
13. Poletaev A.V. *Extended abstract of MD dissertation (Medicine)*. Moscow: Gosudarstvennyi nauchnyi tsentr sotsial'noi i sudebnoi psikiatrii, 1987. 26 p. (in Russian)
14. Resina I.A. In: *Aktual'nye voprosy voennoi i prakticheskoi meditsiny. Proceedings of the II scientific-practical conference of doctors of the Volga-Urals Military District..* Orenburg, 2001. pp. 220–223. (in Russian)
15. Romanova G.A., Voronina T.A., Sergeeva S.A. et al. *Sibirskii vestnik psikiatrii i narkologii*. 2003. №1. pp.123–125. (in Russian)
16. Sandalov V.B. *Neirokhimiya*. Moscow, 1984. pp. 116–123. (in Russian)
17. Smulevich A.B. *Depressii pri somaticheskikh i psikhicheskikh zabolevaniyakh*. Moscow, 2003. 423 p. (in Russian)
18. Storozhakov G.I. Vereshchagina G.S., Malysheva N.V. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2003. Vol. 9, № 1. pp. 23–28. (in Russian)
19. Tkachenko M.M. *Teoretichna meditsina*. 1997. Vol.3, № 2. pp. 241–254. (in Russian)
20. Kheifets I.A. Dugina Yu.L., Voronina T.A. et al. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2007. №143. pp. 535–537. (in Russian)
21. Shakova F.M. *Extended abstract of PhD dissertation (Medicine)*. Moscow: GU Nauchno-issledovatel'skii institut obshchei patologii i patofiziologii Rossiiskoi AMN. 2004. 106 p. (in Russian)
22. Epshtein O.I. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2013. №44. pp.54–76. (in Russian)
23. Ertuzun I.A. *Extended abstract of PhD dissertation (Biology)*. Tomsk: Nauchno-issledovatel'skii institut farmakologii, 2012. 147 p. (in Russian)
24. Yakhno N.N. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2006. № 11, Pril. 1. pp. 4–12. (in Russian)

REFERENCES

1. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2002. № 11. pp. 7–11. (in Russian)
2. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T. *Kardiologiya*. 2001. Vol. 41, № 5. pp. 100–104. (in Russian)
3. Belousov Yu.B. *Farmoteka*. № 6 (84). pp. 62–72. (in Russian)
4. Voronina T.A., Molodavkin G.M., Sergeeva S.A. et al. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2003. №1. pp.37–39. (in Russian)
5. Gruden' M.A. Poletaev A.B. *Biokhimiya*. Moscow, 1987. pp. 915–917. (in Russian)
6. Gruden' M.A., Storozheva Z.I., Sherstnev V.V. In: *Neuroimmunopatologiya*. Moscow, 1999. pp. 19–20. (in Russian)

Поступила 10.07.16.