

# ФАРМАЦИЯ КАЗАХСТАНА



2019

2



НАУЧНЫЙ И ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Ежемесячное издание для работников органов управления здравоохранением, в том числе фармацией, врачей, провизоров, фармацевтов и широкого круга специалистов, работающих в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, сотрудников медицинских вузов и колледжей.



Журнал входит в Перечень изданий, рекомендуемых Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан для публикации результатов научной деятельности.

## ОСНОВНЫЕ РАЗДЕЛЫ:

- Законы и нормативные правовые документы, регламентирующие сферу обращения лекарственных средств.
- Актуальная информация о лицензировании, регистрации, сертификации и стандартизации лекарственных средств, оперативные материалы Фармакологического и Фармакопейного центров Минздрава РК.
- Анализ фармацевтического рынка республики и стран СНГ, тенденций и проблем его развития.
- Новости медицины и фармации, клинической фармакологии, поиск, исследования и эксперименты в области разработки и создания новых эффективных медицинских препаратов, в том числе отечественного производства.
- Мнение специалистов и экспертов о лекарственных препаратах, презентация фармацевтических и медицинских компаний и их продукции, а также широкое освещение практической деятельности аптечных организаций и медицинских центров.
- Материалы по истории медицины и фармации республики.
- Консультации специалистов по вопросам, касающимся фармации, регистрации и перерегистрации лекарственных средств, медицинской техники и изделий медицинского назначения.

Оформить подписку на журнал можно в любом отделении связи АО Казпочта», территориальных филиалах РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РК, редакции (территориальный филиал НЦЭЛС в г. Алматы), отделениях ТОО «Эврика-Пресс», ТОО «Агентство Евразия Пресс» (в том числе на территории РФ).

Подписной индекс издания: **75888.**

По вопросам подписки, публикаций и размещения рекламных материалов обращаться по телефонам: **+7 (727) 272 03 73, +7 (747) 373 16 17.**

Факс: **+7 (727) 273 68 80.**

Электронный ресурс: [www.pharmkaz.kz](http://www.pharmkaz.kz); <mailto:pharmkaz@dari.kz>, [pharmkaz@mail.ru](mailto:pharmkaz@mail.ru)

## ПОДПИСКА НА 2019 ГОД

Регион: **город**

1 месяц – 768,30

3 месяца – 2 304,90

6 месяцев – 4 609,80

12 месяцев – 9 219,60

Регион: **район/село**

1 месяц – 772,60

3 месяца – 2 317,80

6 месяцев – 4 635,60

12 месяцев – 9 271,20

## ТАРИФЫ НА РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ:

Полноцветная обложка  
(20,5x27,9 см, А4 формат) – 70 350 тенге.

Полноцветный вкладыш  
(20,5x27,9 см, А4 формат) – 64 630 тенге.

При размещении рекламного модуля необходимо наличие разрешения на рекламу.



**Ежемесячный журнал о рынке лекарственных средств,  
изделий медицинского назначения и медицинской техники**

№2 (211) февраль • Издается с 2001 г.

**Издатель: РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств,  
изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РК**

WWW.DARI.KZ

**Редакционный совет**

Р.М. Абдуллабекова (Казахстан)  
Виталис Бриедис (Литва)  
А.И. Гризодуб (Украина)  
Н.Т. Джайнакбаев (Казахстан)  
В.Л. Дорофеев (Россия)  
А.З. Зурдинов (Кыргызстан)  
Милан Земличка (Чешская Республика)  
М.К. Мамедов (Азербайджан)  
Е.В. Матвеева (Украина)  
Б.К. Махатов (Казахстан)  
И.А. Наркевич (Россия)  
Т.М. Нургожин (Казахстан)  
Д.А. Рождественский (Беларусь)  
А.Б. Шукирбекова (Казахстан)  
А.Н. Юнусходжаев (Узбекистан)

**Редакционная коллегия**

Н.И. Гунько  
У.М. Датхаев  
П.Н. Дерябин  
И.Р. Кулмагамбетов  
Р.С. Кузденбаева  
М.И. Дурманова  
В.Н. Локшин  
П.Т. Надыров  
А.У. Тулегенова  
Ж.А. Сатыбалдиева

**Заместитель  
главного редактора**  
Ф.Э. Сулеева

**Дизайн и верстка**  
А.Б. Рахметова



**Адрес редакции:**

050004, РК, г. Алматы.  
пр. Абылай хана, 63, оф. 215  
тел.: +7 (727) 273 03 73  
факс: +7 (727) 273 55 00  
E-mail: [pharmkaz@dari.kz](mailto:pharmkaz@dari.kz);  
[www.pharmkaz.kz](http://www.pharmkaz.kz)

**Отпечатано в типографии**

ОО «Казахское общество слепых».  
РК, г. Алматы, ул. Айша-биби, 259.  
Телефоны: 8 (727) 290 82 13, 290 83 82  
Дата издания: 25.03.2019 г.  
Тираж: 600 экз. Заказ №17  
Периодичность: 1 раз в месяц.

**Территория распространения**

Казахстан, Россия, Украина, Узбекистан,  
Кыргызстан, Беларусь, Азербайджан

Журнал зарегистрирован Министерством  
культуры, информации и общественного согласия  
Республики Казахстан.  
Свидетельство об учетной регистрации №3719-Ж  
от 19.03.2003 г.

Подписка и распространение журнала:  
тел. +7 (727) 273 03 73

**Подписной индекс: 75888**

Ответственность за рекламу несет рекламодатель.

Мнение редакции может не совпадать с мнением автора.

Журнал входит в Перечень изданий, рекомендуемых Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан для публикации результатов научной деятельности, индексируется в РИНЦ (на платформе научной электронной библиотеки elibrary.ru).

В журнале используются фотоматериалы и изображения из открытых Интернет источников.

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>РЕСМИ БӨЛІМ</b> .....	<b>4</b>
<b>ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОТДЕЛ</b> .....	<b>8</b>
<b>ПОИСК. ИССЛЕДОВАНИЯ. ЭКСПЕРИМЕНТ</b>	
<i>КУЛАНЧИЕВА Ж.А.</i> Клинико-патогенетический полиморфизм и дифференцированная диагностика (АТФ) антифосфолипидного синдрома.....	<b>12</b>
<i>ТОМАРОВСКАЯ Л.Ю., БАЮРКА С.В., КАРПУШИНА С.В.</i> Разработка биоаналитической методики определения атомоксетина методом ВЭЖХ.....	<b>17</b>
<i>КАЛИЕВА Ш.С., ЮХНЕВИЧ Е.А., КОРНИЕНКО Ю.Ю., АМЕНОВА О.А., КАЛИЕВА Д.К.</i> Эффективность применения короткого курса антибиотикотерапии при различных инфекционных заболеваниях.....	<b>21</b>
<i>ИБРАГИМОВА С.И., ТУЛЕПБЕРГЕНОВА Б.А.</i> Патолофизиологические механизмы гипергликемии при предиабете.....	<b>29</b>
<b>АНАЛИЗ. КОНЪЮНКТУРА. ПЕРСПЕКТИВЫ</b>	
<i>КАНТУРЕЕВА Г.Т.</i> Артериальная гипертензия у детей и подростков: особенности применения антигипертензивных средств.....	<b>32</b>
<i>ЖАКСЫБЕРГЕНОВ А.М., ХАСАНОВА Д.М., ТАУБАЕВА Б.Б.</i> Санитарно-эпидемиологическая оценка мероприятий по сбору и хранению просроченных лекарственных средств среди населения.....	<b>35</b>
<i>ӘБІЖАНОВА Б.Б., УСТЕНОВА Г.О., АМИРХАНОВА А.Ш.</i> Қазақстан Республикасы фармацевтикалық нарығындағы стероидты емес қабынуға қарсы препараттарына талдау жасау.....	<b>39</b>
<b>НАУКА И ИННОВАЦИИ</b>	
<i>АКАНОВА А.А., КАРИБАЕВА Д.О., КУРМАНОВА Г.М.</i> Стресс как модулятор механизмов памяти.....	<b>43</b>

АКАНОВА А.А.<sup>1</sup>, КАРИБАЕВА Д.О.<sup>1</sup>, КУРМАНОВА Г.М.<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>АО «Национальный медицинский университет», <sup>2</sup>Казахский национальный университет имени Аль-Фараби, г. Алматы

## СТРЕСС

# КАК МОДУЛЯТОР МЕХАНИЗМОВ ПАМЯТИ

**Стресс через иммунную систему повышает воспалительный фон в мозге, ослабляя кратковременную память и интеллектуальные способности человека. Этот процесс в настоящее время активно исследуется всеми возможными методами, поскольку воспалительная реакция (даже вялотекущая) повышает вероятность самых разных болезней, вплоть до диабета и рака.**



### АННОТАЦИЯ

Стресс – это любое состояние, нарушающее физиологический или психологический гомеостаз организма, который, в свою очередь, рекрутирует вегетативную нервную систему, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, и которая, в свою очередь, повышает уровень в плазме гормонов глюкокортикоидов, связанных со стрессом (GR). Будучи гидрофобными по своей природе, GR могут проникать в мозг, если они связываются с двумя подтипами рецепторов – минералокортикоидными MR и глюкокортикоидными GR, характеризующимися в большей или меньшей степени родством с глюкокортикоидами. Глюкокортикоиды действуют через такие механизмы, как быстрая негеномная и медленная транскрипционная регуляция чувствительных генов. Рецепторы GRs локализуются в гиппокампе, миндалине (AMG) и префронтальной коре (PFC), которые, как полагают, важны не только для формирования памяти, но и модуляции поведения [16]. Данный обзор описывает влияние стресса на вышеуказанные участки мозга и, в конечном итоге, механизмы памяти. Следует подчеркнуть, что в Казахстане проводится крайне мало исследований в области нейросайенс, механизмов памяти и когнитивных

функций с их последующим потенциальным практическим терапевтическим применением.

**Ключевые слова:** нейросайенс, стресс, механизмы памяти, глюкокортикоиды, миндалина.

### ВВЕДЕНИЕ

Стресс обычно определяется как состояние, нарушающее физиологический или психологический гомеостаз организма, рекрутирующий, в свою очередь, вегетативную нервную систему, гипоталамо-гипофизарно-адренальную ось, которая, в свою очередь, повышает уровень глюкокортикоидов (ГКС), связанных со стрессом. ГКС являются гидрофобными по своей природе, если они связываются с двумя подтипами рецепторов минералокортикоидных MR и глюкокортикоидных GR, характеризующихся высоким и низким сродством к глюкокортикоидам соответственно.

Глюкокортикоиды оказывают действие с помощью таких механизмов, как быстрая негеномная и медленная транскрипционная регуляция чувствительных генов. Рецепторы ГКС локализуются в гиппокампе, миндалине (AMG) и префронтальной коре (ПФК), которые, как полагают, являются значимыми не только для формирования памяти, но и модуляции поведения [16].

В нашем исследовании рассматривается влияние стресса на разные участки головного мозга (особенно упомянутые выше), а также влияние стресса на процесс моделирования молекулярных механизмов памяти.

### СТРЕСС И ГОЛОВНОЙ МОЗГ

Множество электрофизиологических и человеческих МРТ, а также исследований поведения животных [4] показали, что ГР во временной зависимости влияют на возбудимость АМГ [24], гиппокампа [34,36] и ПФК [17]. Например, кратковременное острое повышение ГР стимулирует поверхностную доставку глутаматергического рецептора путем подбора индуцируемых киназ ГР и модулирования белков [34], но постоянное управление ГР ведет к снижению регуляции глутаматергических рецепторов [9, 16, 34]. Современная парадигма механизмов памяти дает основания утверждать, что синаптическая пластичность лежит в основе молекулярной основы памяти. Например, усиленная или ослабленная синаптическая передача может способствовать спиногенезу (шипикогенезу) и синаптическому усилению, являясь основой для механизмов запоминания, укрепления, восстановления и потери памяти. Поэтому мы можем заявить, что ГР (с учетом времени), с одной стороны, способствуют обучению и повышению производительности. Но с другой приводят к ухудшению памяти [14] посредством модуляции синаптической пластичности в определенных участках головного мозга [10, 24]. Это явление впервые подтверждено перевернутой зависимостью U-формы между количеством стресса и работоспособностью, описанном в законе Йеркса-Додсона (рисунок).

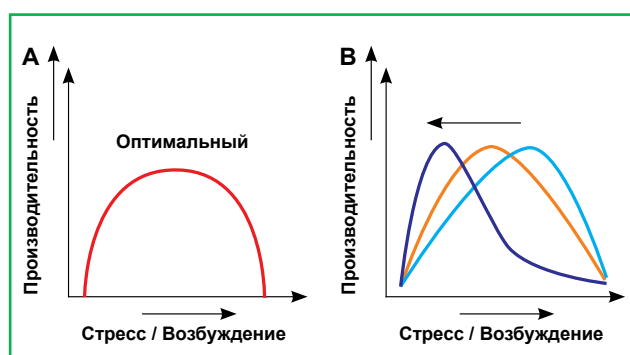


Рисунок – Перевернутый U-график, отражающий взаимосвязь между степенями стресса и работоспособностью (закон Йеркса-Додсона)

В перевернутом U-графике, построенном с применением закона Йеркса-Додсона, отражены определенные параметры.

Стресс и обучение. Ось A отражает взаимосвязь между степенями стресса и работоспособностью (заимствовано с [30]).

Закон Йеркса-Додсона, представляющий три уровня сложности задач. Легкие задачи (красная линия) связаны с более высокими уровнями стресса, способствующими оптимальному уровню производительности. Трудные задачи (синяя линия) и низкий уровень стресса способствуют оптимальному уровню производительности.

Последние данные в исследовании Salehi с соавторами 2010 года дают дополнительные доказательства перевернутой U-образной взаимосвязи интенсивности стресса во время раннего обучения и консолидации памяти. [25]

Таким образом, стресс может поспособствовать выживанию организма, облегчая его функционирование при определенных условиях, но оказывает вредное воздействие, если количество гормонов стресса постоянно увеличивается. Например, постоянное повышение ГР приводит к гипертрофии АМГ [18], атрофии гиппокампа и ПФК [32]. Это обстоятельство, в свою очередь, может быть связано с посттравматическими стрессовыми расстройствами, гипервозбуждением и чрезмерным беспокойством.

### МОДУЛЯЦИЯ ПАМЯТИ И СВЯЗАННЫЕ С НЕЙ УЧАСТКИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

АМГ содержит гетерогенную группу ядер, расположенных в медиальной темпоральной (височной) доле (МТД), необходимых для сбора и хранения памяти и выражения чувства страха, таких как замирание, категоричное представление объектов [6, 15], интерпретации мимических выражений [22], регуляции эмоций [12]. Поэтому АМГ можно рассматривать в качестве поведенческого модулятора. К нему идут входные импульсы от таламуса и сенсорной коры, а от него – к таламусу, гиппокампу и ПФК. Поведенческие исследования показывают, что активность нейронов ГР-индуцированной АМГ модулирует захват и консолидацию зависимой от гиппокампа памяти и времени [1, 3]. Так, например, фармакологические исследования показали, что кратковременное применение ГКС для АМГ усиливает консолидацию гиппокампа и ПФК, влияя на нейропластичность на этих участках. И наоборот, постоянное применение ГКС приводит к атрофии ПФК, в которое вовлекается внимание и ассоциативное обучение [1]. Поэтому ГКС не только приводят к дефициту внимания, нарушению способности учиться, но и ухудшению рабочей памяти. [7]

Воспоминания представляют собой очень динамичные явления, выстраивающиеся поэтапно. После первоначальной кодировки «новая хрупкая» память закрепляется, сохраняясь таким образом для последующего воспроизведения. Гиппокамп функционирует как временный след памяти для недавней информации, но постоянное хранение (запоминание) зависит от распространенности анатомически связанных корковых сетей. В соответствии с этими моделями повторное воспроизведение посредством гиппо-

кампадных корковых соединений позволяет консолидировать новые воспоминания и переноситься в ПФК, где интегрируется с уже существующими корковыми воспоминаниями через взаимодействие с другими областями мозга для будущего восстановления памяти. [8]

Стресс с помощью глюкокортикоидов модулирует цепи АМГ-гиппокамп-ПФК или АМГ-ПФК, что влияет не только на приобретение памяти, но и на ее консолидацию. Интересно, что эффективность зависит от времени. Например, повышение ГКС могут усиливать синаптическое упрочнение гиппокампа, тем самым усиливая познание и консолидацию памяти в стрессовом состоянии. Однако постоянное повышение ГКС ведет к атрофии гиппокампа, участвующего в описании фактов и событий людьми и сохранении пространственной памяти у грызунов, поэтому хроническое воздействие ГКС приводит к нарушению процесса воспоминаний о случаях и событиях у людей, проблемам с навигацией у животных. Примечательно, что повышения ГКС при отсутствии чувства страха и (или) неповрежденной миндалине недостаточно для дефицита при обработке гиппокампа [13], если предположить, что АМГ имеет решающее значение для модуляции памяти, вызванной стрессом. Более того, сильный стресс связан с системой памяти сложной структуры, поэтому переключает системы мозга таким образом, чтобы консолидация новой информации производилась за счет других процессов памяти, таких как поиск и архивация ранее изученных событий [2,28,29]. Результаты стресса рассматриваются в двух проекциях – вертикальной и горизонтальной. Первая дает возможность формировать точные прогнозы о механизме влияния стресса на память, она основана на связанных между собой различных участках мозга [9,11]. Горизонтальная проекция, основанная на электрофизиологии долей мозга, позволяет прогнозировать результаты, исходя из времени и продолжительности стрессового воздействия, а не связываемости. [27]

Так, стресс усиливает память, если он присутствует в контексте обучения в течение короткого времени, но ухудшает, если переживается вне контекста обучения на постоянной основе [27]. Известно, что перенесенный острый стресс может вызывать сильные болезненные воспоминания, такие как ПТСР (посттравматические стрессовые расстройства), хронический же приводит к чрезмерным, гиперактивирующим и изнурительным. Поэтому понимание точных анатомических и молекулярных сигнальных каскадов поможет не только лечить ПТСР и чрезмерную тревогу, но и улучшать качество жизни людей, подверженных стрессам.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Ряд последних работ по исследуемой нами проблеме выявил, что эндогенные нейропептиды непосредственно связаны со стрессом, особенно нейропептид

S и его рецепторы (NPSR), выраженные, главным образом, в АМГ и ПФК.

Нейропептид S связан с анксиолитическими эффектами, поэтому его считают одним из решающих факторов стрессового ответа, а именно тревоги [5], консолидации памяти [21], сонливости и эмоционального всплеска. [26]

Активация сигнального каскада NPS/NPSR приводит к мобилизации  $Ca^{2+}$ , увеличению клеточной возбудимости в гипоталамусе [35], ПФК [31] и ингибированию в АМГ [5]. Интересно, что полиморфизмы NPSR могут объяснять индивидуальную восприимчивость (с разной реакцией) тревоги и реактивности к стрессу [5].

Таким образом, NPS и NPSR могут составлять хорошую терапевтическую цель для возможного лечения ПТСР, прямых панических атак и улучшения памяти. Исследования Окамуры с соавторами показали, что NPS и NPSR могут иметь решающее значение для консолидации памяти, опосредованной АМГ-гиппокампом. Исследования поведенческих навыков грызунов, основанные на фармакологических и генетических манипуляциях, показали, что NPS и NPSR критически участвуют в обучении и памяти, опосредованной АМГ-гиппокампом. С одной стороны, это исследование поведения показывает, что манипуляции с NPS/NPSR действительно имеют эффект *in vivo*. С другой же стороны, фармакологические манипуляции не исключали внецелевые эффекты, являясь не совсем физиологичными. Кроме того, поведение является интегрированным ответом организма, основанным на генетическом фоне и предыдущем опыте, а не реакцией отдельных нейронных цепей. Анатомически амигаллоидальная структура нейрохимически гетерогенная, состоит из 13 и более ядер [15], которые могут иметь различные модулирующие функции, нацеленные на разные участки мозга. Поэтому очень сложно прогнозировать, какие именно участки определяют интегральный ответ. Авторы использовали NPSR KO, но эксперимент мог быть дополнительно улучшен KO NPSR, особенно в миндалине и гиппокампе, в частности, с использованием метода CRE-FLOX-рекомбиназы. Кроме того, было приведено мало доказательств роли NPS/NPSR у людей. Поэтому, не смотря на оптимистичные многообещающие предположения и факты, NPS/NPSR нельзя рассматривать как метод потенциального лечения любого вида когнитивных нарушений, упомянутых выше.

В нашей работе есть информация о том, что NPS/NPSR играет значительную роль в консолидации памяти на основе АМГ-гиппокампа [7,23], однако считаем, что дополнительные исследования необходимы для поиска прямых доказательств того, что NPS/NPSR усиливают структуру АМГ/гиппокампа/кортикальной ткани, а также нет подтверждающих фактов прямой связи между ГКС и NPS/NPSR.

Исследования по этой проблеме могут включать оптогенетику, где конкретное вскрытие участков амигдала-гиппокамп или амигдала-ПФК может подтвердить

или опровергнуть предположение о влиянии стресса на механизмы памяти.

Как было описано выше, ГР модулирует вовлечение нескольких систем памяти в обучение, однако почти нет информации о точной функциональной (временная связь связанных участков мозга) и эффективной (прямое воздействие одной нейронной системы на другую) связи между ними. [14]

Сравнительно недавно разработанный метод нейромодуляции – оптогенетика – может помочь установить причинную связь между стрессом и поведением. Оптогенетика является соединением света и клеточного поведения посредством использования опсинов, являющихся мембраносвязанными ионными каналами в неповрежденных тканях мертвых животных или даже у живых.

Одно из основных преимуществ – специфическая экспрессия опсинов в нейронах, представляющих особый интерес, позволяющая получить высокую временную и пространственную точность в отличие от электрофизиологических стимуляций. Опсины имеют быструю кинетику (порядка миллисекунд), позволяющую использовать высокие частоты миллисекундных вспышек света. В свою очередь, это обстоятельство обеспечивает надежный вызванный потенциал действия и, следовательно, надежные быстрые считывания. Однако они сбалансированы быстрой дезактивацией и неспецифичностью канала, трудностью в выражении (в частности, нейронами), а также возможным вмешательством в нормальную клеточную физиологию [19,33]. Следует отметить, что о физиологии опсинов известно мало, однако недавняя работа Като с соавторами показала, что существуют кристаллические структуры канародопсинов (ChR), обеспечивающие основную рабочую модель стробирования каналов. Это обстоятельство может иметь важные последствия, поскольку способно стать в будущем инструментом для создания оптически контролируемых и генетически кодированных конкретных обзоров активности нейронов.

Так, было показано, что CREB критически участвует в обучении [20]. Следовательно, если использовать химеры светочувствительной части ChR и специфических белков, то можно обеспечить точную биохимическую и клеточную специфичность. Кристаллическая структура C1C2 (химерная между CHR1 и CHR2 от *Chlamydomonas reinhardtii*) при разрешении 2,3 Å была получена из полностью темного, адаптированного C1C2 методом множественной аномальной дисперсии (МАД).

МАД – метод, используемый в рентгеновской кристаллографии, основанный на поглощении рентгеновских лучей определенной длины волны с последующим повторным испусканием после задержки, вызывающей фазовый сдвиг. Фазовый сдвиг, в свою очередь, определяет решение для фаз, которые дополнительно определяются посредством дифракци-

онных данных для получения структуры интересующего белка.

Разрешение кристаллографии ChR составляет 2,3 Å, что свидетельствует о возможном наличии в предлагаемой структуре несущественных ошибок, хотя структуру складок и поверхностных петель можно считать очень близкой к естественным. Кроме того, при этом разрешении можно визуализировать молекулы воды и небольшие лиганды, поэтому представленная рабочая модель ChR может считаться надежной.

Следовательно, такого рода структура может быть дополнительно использована при синтезе химерных белков для получения специфических данных для амигдалы.

Несмотря на неполные данные, противоречивые порой результаты и теоретические предположения, отраженная оптическая модуляция активности нейронов тема перспективная, но требующая дальнейших исследований в области физиологии опсинов.

В заключение хотим сделать акцент на том, что в своей работе мы, на основе имеющихся данных, описали влияние стресса на участки мозга, которые, как считается, критически связаны с механизмами памяти.

## SUMMARY

AKANOVA A.A.<sup>1</sup>, KARIBAYEVA D.O.<sup>1</sup>,  
KURMANOVA G.M.<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>JSC "National Medical University", <sup>2</sup>Kazakh National University named after Al-Farabi, Almaty c.

## MODULATORY EFFECTS OF STRESS ON THE MEMORY FORMATION

Stress is generally defined as any condition that disturbs physiological or psychological homeostasis of an organism which in turn recruits the autonomic nervous system, hypothalamic-pituitary – adrenal axis which in turn elevates the plasma levels of stress associated hormones glucocorticoids (GRs). Being hydrophobic by nature, GRs can enter the brain were they bind to two subtypes of receptors the mineralocorticoid MRs and glucocorticoid GRs, characterized by a high and a low affinity for glucocorticoids respectively. Glucocorticoids exert their effect through mechanisms such as fast non-genomic and slow transcriptional regulation of responsive genes. The GRs receptors are localized in hippocampus, amygdala (AMG) and prefrontal cortex (PFC) which are believed to be significant for not only memory formation but also for behavior modulation. [16]

This short review will describe the effects of stress on the brain regions, particularly, those mentioned above followed by describing how these may affect the memory mechanisms.

**Keywords:** neuroscience, stress, memory mechanisms, glucocorticoids, amygdala.



## Литература:

1. Bouret S., Duvel A., Onat S., Sara S.J. (2003) Phasic Activation of Locus Ceruleus Neurons by the Central Nucleus of the Amygdala. – *J Neurosci.* – 23(8):3491-3497.
2. Burke J.F., Zaghoul K.A., Jacobs J., Williams R.B., Sperling M.R., Sharan A.D., Kahana M.J. (2013). Synchronous and synchronous Theta and Gamma Activity during Episodic Memory Formation. – *J Neurosci.* – 33(1): 292-304.
3. Chavez C.M., Mc Gaugh J.L., Weinberger N.M. (2013) Activation of the basolateral amygdala induces long-term enhancement of specific memory representations in the cerebral cortex. – *Neurobiol Learn Mem*, 101:8-18.
4. De Quervain D.J.F., Roozendaal B., Nitsch R.M., Mc Gaugh J.L., Hock C. (2000). Acute cortisone administration impairs retrieval of long-term declarative memory in humans. – *Nat Neurosci.* – 3:313-314.
5. Domschke K., Reif A., Weber H., Richter J., Hoholf C., Ohrmann P., Pedersen A., Bauer J., Suslow T., Kugel H., Heindel W., Baumann C., Klauke B., Jacob C., Maier W., Fritze J., Bandelow B., Krakowitsky P., Rothermundt M., Erhardt A., Binder E.B., Holsboer F., Gerlach A.L., Kircher T., Lang T., Alpers G.W., Ströhle A., Fehm L., Gloster A.T., Wittchen H.U., Arolt V., Pauli P., Hamm A., Deckert J. (2011) Neuropeptide S receptor gene-converging evidence for a role in panic disorder. – *Mol Psychiatry.* – 16:938-948.
6. Dornelles A., de Lima M.N.M., Graziotin M., Presti-Torres J., Garcia V.A., Scalco F.S., Roesler R., Schröder N. (2007). Adrenergic enhancement of consolidation of object recognition memory. – *Neurobiol Learn Mem.* – 88:137-142.
7. Frankland P.W., Bontempi B. (2005) The Organization of recent and remote memories. – *Nat Rev Neurosci.* – 6:119-130.
8. Franklin T.B., Saab B.J., Mansuy I.M. (2012). – *Neural Mechanisms of Stress Resilience and Vulnerability.* – *Neuron.* – 75:747-761.
9. Griggs E.M., Young E.J., Rumbaugh G., Miller C.A. (2013). MicroRNA-182 Regulates Amygdala. – *Dependent Memory Formation.* – *J Neurosci* 33 (4): 1734-1740.
10. Ivy A.S., Rex C.S., Chen Y., Dube C., Maras P.M., Grigoriadis, Gall G.M., Lynch G., Baram T.Z. (2010). – *Hippocampal Dysfunction and Cognitive Impairments Provoked by Chronic Early-Life Stress Involve Excessive Activation of CRH Receptors.* – *J Neurosci.* – 30 (39):13005-13015.
11. Kato H.E., Zhang F., Yizhar O., Ramakrishnan Charu, Nishizawa T., Hirata K., Ito J, Aita Y., Tsukazaki T., Hayashi S., Hegemann P., Maturana A.D., Ishitani R., Deisseroth K., Nureki O. (2012). – *Crystal structure of the channelrhodopsin light-gated cation channel.* – *Nature.* – 482:369-374.
12. Kim J.J., Diamond D.M. (2002) The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. – *Nat Rev Neurosci.* – 3:453-462.
13. Kim M.J., Loucks R.A., Palmer A.L., Brown A.C., Solomon K.M., Marchante A.N., Whalen P.J. (2011). – *The structural and functional connectivity of the amygdala: From normal emotion to pathological anxiety.* – *Behav Brain Res.* – 223:403-410.
14. Korz V., Frey J.U. (2003) Stress-Related Modulation of Hippocampal Long Term Potentiation in Rats: Involvement of Adrenal Steroid Receptors. – *J Neurosci.* – 23 (19):7281-7287.
15. Kuraoka K., Nakamura K. (2012). – *Categorical representation of objects in the central nucleus of the monkey amygdala.* – *Eur J Neurosci.* – 35:1504-1512.
16. Krugers H.J., Hoogenraad C.C., Groc L. (2010). – *Stress hormones and AMPA receptors trafficking in synaptic plasticity and memory.* – *Nat Rev Neurosci.* – 11:675-681.
17. Liu W., Yuen E.Y., Yan Z. (2010) The Stress Hormone Corticosterone Increases Synaptic  $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic Acid (AMPA) Receptors via Serum and Glucocorticoid-Inducible Kinase (SGK) Regulation of the GDI-RAB4 Complex. – *J Biol Chem.* – 285 (9):6101-6108.
18. Mc Ewen B.S., Gianaros P.J. (2011) Stress-and Allostasis-Induced Brain Plasticity. – *Annu Rev Med.* – 62:431-45.
19. Mei Y., Zhang F. (2012) Molecular Tools and Approaches for Optogenetics. – *Biol Psychiatry.* – 71:1033-1038.
20. Middei S., Spalloni A., Longone P., Pittenger C.O'Mara S.M., Marie H., Ammassari-Teule M (2012). – *CREB selectively controls learning-induced structural remodeling of neurons.* *Learning &Memory.* – 19:330-336.
21. Okamura N., Garau C., Duangdao D.M., Clark S.D., Jüngling K., Pape H.C., Reinscheid R.K. (2011) Neuropeptide S Enhances Memory During the Consolidation Phase and Interacts with Noradrenergic Systems in the Brain. – *Neuropsychopharm.* – 36:744-752.
22. Phelps E.A., LeDoux J.E. (2005) Contribution of the Amygdala to Emotion Processing: From Animal Models to Human Behavior. – *Neuron.* – 48: 175-187.
23. Roozendaal B., Okuda S., de Quervain D.J.F., Mc Gaugh J.L. (2006). Glucocorticoids interact with emotion-induced noradrenergic activation in influencing different memory functions. – *Neurosci.* – 138:901-910.
24. Roozendaal B., McEwen B.S., Chattarji S. (2009) Stress, memory and the amygdala. – *Nat Rev Neurosci.* – 10:423-433.
25. Salehi B., Cordero M.I., Sandi C. (2010). Learning under stress: The inverted-U-shape function revisited. – *Learn Mem.* – 17:522-530.
26. Schank J.R., Ryabinin A.E., Giardino W.J., Ciccocioppo R., Heilig M. (2012). Stress-Related Neuropeptides and Addictive Behaviors: Beyond the Usual Suspects. – *Neuron.* – 76: 192-208.
27. Schwabe L., Wolf O.T., Oitzl M.S. (2010) Memory formation under stress: Quantity and quality. *Neurosci and Behav Rev.* – 34: 584-591.
28. Schwabe L., Wolf O.T. (2012). Stress Modulates the Engagement of Multiple Memory Systems in Classification Learning. – *J Neurosci.* – 32 (32): 11042-11049.

29. Schwabe L., Joëls M., Roozendaal B., Wolf O.T., Oitzl M.S. (2012). Stress effects on memory: An update and integration. – *Neurosci and Biobehav Rev.* – 36:1740-1749.
30. Shors T.J. (2004) Learning During Stressful Times. *Learn Mem* 11:137-144.
31. Si W., Aluisio L., Okamura N., Clark S.D., Fraser I., Sutton S.W., Bonaventure P, Reinscheid RK (2010). Neuropeptide S stimulates dopaminergic neurotransmission in the medial prefrontal cortex. – *J Neurochem.* – 115: 475-482.
32. Silva-Gómez A.B., Aguilar-Salgado Y., Reyes-Hernández D.O., Flores G. (2013). – Dexamethasone induces different morphological changes in the dorsal and ventral hippocampus of rats. – *J Chem Neuroanat.* – 47:71-78.
33. Tye K.M., Deisseroth K. (2012) Optogenetic investigation of neural circuits underlying brain disease in animal models. – *Nat Rev Neurosci.* – 13: 251-266.
34. Yuen E.Y., Liu W., Karatsoreos I.N., Ren Y., Feng J., Mc Ewen B.S., Yan Z. (2011). Mechanisms for acute stress-induced enhancement of glutamatergic transmission and working memory. – *Mol Psychiatry.* – 16:156-170.
35. Yoshida K., Kim J., Nakajima K., Oomura Y., Wayner M.J., Sasaki K. (2010). Electrophysiological effects of neuropeptide S on rat ventromedial hypothalamic neurons in vitro. – *Peptides.* – 31:712-719.
36. Waddell J., Bangasser D.A., Shors T.J. (2008) The Basolateral Nucleus of the Amygdala is Necessary to Induce the Opposing Effects of Stressful Experience on Learning in Males and Females. *J Neurosci.* – 28 (20): 5290-5294.

## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

### Революционный препарат для борьбы с рассеянным склерозом могут включить в Перечень основных лекарственных средств ВОЗ

Международная федерация по борьбе с рассеянным склерозом (MSIF) рекомендовала препарат окрелизумаб компании Roche для включения в Перечень основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения. В случае положительного решения миллионы пациентов по всем мире получат шанс на доступ к инновационному лечению одного из самых опасных неврологических заболеваний.

Рассеянный склероз (РС) – заболевание молодых людей, с которым они сталкиваются в самый активный период своей жизни, когда создают семью и успешно строят карьеру. Спустя всего 10-15 лет с дебюта заболевания человек теряет возможность самостоятельно передвигаться, пересаживаясь в инвалидное кресло. Ученые смогли найти решение для борьбы с рецидивирующим типом рассеянного склероза (PPC), однако самая сложная группа пациентов (с первично-прогрессирующим течением болезни – ППРС) долгое время оставалась без инновационной терапии. В 2017 году появился окрелизумаб – первый и единственный препарат от ППРС. Он может на 7 лет отодвинуть момент, когда пациенту, в силу нарастающей инвалидизации, необходимо постоянное использование инвалидного кресла.

Перечень основных лекарственных средств (Essential Medicines List) пересматривается ВОЗ каждые два года и формируется на основе рекомендаций экспертов и независимых организаций, занимающихся теми или иными заболеваниями.

По мнению ВОЗ, в лечении различных заболеваний необходимо предоставлять доступ к нескольким методикам, поэтому каждая организация обязана предложить три лекарственных средства. При формировании рекомендаций MSIF составила приоритетную шкалу препаратов, основываясь на их профилях эффективности и безопасности, переносимости, путях введения, безопасности приема по время беременности, наличия биоаналогов и прочего, для того, чтобы хотя бы один терапевтический подход отвечал потребностям большинства пациентов с РС.

Окрелизумаб отобран на основе обширных клинических данных и постмаркетингового опыта, как единственный препарат в терапии рецидивирующего (PPC) и первично-прогрессирующего рассеянного склероза (ППРС). В рекомендациях учитывалось, что окрелизумаб обладает благоприятным профилем безопасности и переносимости, и удобным (1 раз в полгода) режимом введения, что существенно снижает нагрузку на пациента и медицинские службы.

Включение препарата окрелизумаб в Перечень основных лекарственных средств будет означать тот факт, что в мире официально признана важность постоянной доступности данного препарата для лечения рассеянного склероза.

vidal.ru



Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясының  
қазақ және орыс тіліндегі III томы жарыққа шықты



Вышел в свет III том Государственной фармакопеи  
Республики Казахстан на казахском и русском языках

**Pharmkaz.kz** – это достоверная информация о рынке лекарств и медицинских изделий, состоянии фармацевтического рынка Казахстана и других стран, нормативные правовые акты МЗ РК, данные о побочных действиях лекарственных средств и медицинских изделий, рекомендации специалистов, публикация результатов научных исследований казахстанских и зарубежных ученых в области фармации, клинической фармакологии и практической медицины, обсуждение фармакопейных статей, новости фармацевтических компаний, электронные версии журнала «Фармация Казахстана».

