

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГИППОКАМПА КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ ГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ С УЧЕТОМ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКОВ ТЕПЛООВОГО ШОКА

**А. В. Смирнов^{1, 2}, М. В. Шмидт^{1, 2}, Д. С. Медников¹, М. Р. Экова¹,
И. Н. Тюренков¹, Д. В. Куркин¹, Е. В. Волотова¹**

¹Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра патологической анатомии, кафедра фармакологии и биофармации ФУВ,

²Волгоградский медицинский научный центр,
лаборатория морфологии, иммуногистохимии и канцерогенеза

Взрослых крыс подвергали 28-дневному гравитационному воздействию в каудо-краниальном векторе по 5 мин дважды в день с интервалом в 12 часов. При микроскопическом исследовании обнаружены признаки нарушений кровообращения: стаз, полнокровие, отек, пикноз и гиперхромия цитоплазмы перикарионов. Выявлено достоверное снижение удельной плотности нейронов, достоверное увеличение удельного количества поврежденных нейронов, достоверное увеличение экспрессии HSP 70 в клетках пирамидного слоя CA1, CA2, CA3 и CA4 зон гиппокампа, отмечено значимое увеличение экспрессии HSP 90 в зоне CA1 и тенденция к увеличению экспрессии HSP 90 в зоне CA4, что свидетельствует об активации адаптационных нейропротекторных механизмов при моделировании гипертензивной энцефалопатии.

Ключевые слова: гиппокамп, гипертензивная энцефалопатия, белки теплового шока, крыса.

THE STRUCTURAL FEATURES OF THE HIPPOCAMPUS OF RATS WITH THE EXPRESSION OF HEAT SHOCK PROTEINS IN THE MODELING HYPERTENSIVE ENCEPHALOPATHY

**A. V. Smirnov^{1, 2}, M. V. Schmidt^{1, 2}, D. S. Mednikov¹, M. R. Ekova¹,
I. N. Tyurenkov¹, D. V. Kurkin¹, E. V. Volotova¹**

¹Volgograd State Medical University,

Department of Pathological Anatomy, Department of Pharmacology and Biopharmaceutics HFC,

²Volgograd Medical Research Center, morphology, laboratory of immunohistochemistry and carcinogenesis

Adult rats were subjected to 28-day gravitational effects in the cranial-vector for 5 minutes twice a day with an interval of 12 hours. Detected signs of circulatory disorders: stasis, congestion, swelling, pyknotic deformation and perikarion hyperchromia of cytoplasm. A significant reduction of the specific density of neurons, a significant increase in the relative amount of damaged neurons, significant increase in HSP 70 expression in cells of the pyramidal layer of the CA1, CA2, CA3 and CA4 zones of hippocampus, and there was a significant increase in the expression of HSP 90 in the CA1 zone, and tendency to increase HSP expression 90 in CA4 zone, indicating the activation of the adaptive neuroprotective mechanisms in the modeling hypertensive encephalopathy.

Key words: hippocampus, hypertensive encephalopathy, heat shock proteins, rat.

Изучение реакции различных отделов головного мозга на ишемию при артериальной гипертензии, выявление закономерностей структурно-функциональной перестройки, механизмов повреждения нейронов и межнейрональных связей остаются на сегодняшний день одной из важных проблем медицины [3]. Исследование морфологической реорганизации нейронов необходимо для полного понимания и теоретического обоснования патогенетических механизмов повреждения, что имеет прикладное значение для прогноза и подхода к оценке репаративных способностей различных структур головного мозга при ишемии [6]. Структуры лимбической системы, отличающиеся по морфологическим и функциональным признакам, играют важную роль в возникновении и прогрессировании нарушений эмоциональной сферы на различных стадиях сосудистой деменции [5].

Гиппокамп принимает участие в реализации механизмов памяти и внимания, отвечает за формирование и регуляцию когнитивных навыков, что, в конечном счете, во многом определяет качество жизни [1, 4]. С другой стороны, нейроны пирамидного слоя гиппокампа являются наиболее чувствительными к гипоксии [2, 6]. При моделировании транзиторной ишемии в гиппокампе отмечается формирование селективных полей апоптоза [10].

Известно, что белки теплового шока (HSP, шапероны) обладают цитопротекторными свойствами [7], обеспечивают стабильность белка, контроль качества сборки пептидных цепей, деградации аномально собранных белковых молекул [9, 12]. Нейроны головного мозга обладают различной чувствительностью к гипоксическому воздействию и способностью к выработке белков теплового шока, в частности HSP 70 и HSP 90,

способствующих защите нейронов от повреждения при ишемии и ишемии-реперфузии [2]. Однако патоморфологические изменения при моделировании различных форм ЦВБ, в частности, гипертензивной энцефалопатии, молекулярные нейропротекторные механизмы остаются малоизученными.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка морфометрических особенностей гиппокампа крыс при моделировании гипертензивной энцефалопатии с учетом экспрессии белков теплового шока HSP 70 и HSP 90.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на 12-месячных крысах-самках линии Wistar ($n = 20$), полученных из питомника лабораторных животных (Рапполово). Животные были разделены на две группы: 1-я — контрольные крысы ($n = 10$), 2-я — крысы с моделируемой в течение 4 недель гипертензивной энцефалопатией ($n = 10$). Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики (GLP) и Приказу МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». При проведении экспериментов учитывались требования комиссии по проблеме этики отношения к животным Российского национального комитета по биоэтике при Российской академии наук; и этические нормы, признанные мировым сообществом, и изложенные в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных».

Моделирование гипертензивной энцефалопатии осуществляли на экспериментальных животных путем создания перегрузок в каудо-краниальном векторе с помощью специальной установки. Установка представляет собой металлический стол с агрегатами и механизмами, позволяющими создавать и плавно регулировать гравитационное воздействие от 0 до 20 G. В серии предварительных испытаний была определена оптимальная величина нагрузки 9 G, позволяющая воспроизвести изменения, характерные для гипертензивной энцефалопатии.

Животных помещали в пеналы центрифуги в строго каудо-краниальном направлении и подвергали гравитационному воздействию силой 9G в течение 5 минут дважды в день с интервалом в 12 часов. На 1-е, 8-е, 15-е, 22-е и 28-е сутки эксперимента оценивалось психоневрологическое состояние животных. Для оценки неврологического статуса определяли сохранность основных рефлексов (мышечная сила, отрицательный геотаксис, реакция на акустический стимул, пинеальный и зрачковый рефлексы, отсутствие/наличие судорог, параличей, гипертонуса). Поведенческий статус, когнитивные и мнестические функции у животных оценивали с помощью стандартного набора тестов: «Открытое поле» (ОП), «Условный рефлекс пассивного избегания» (УРПИ), «Тест экстраполяционного избегания» (ТЭИ).

На 29-е сутки животных выводили из эксперимента с использованием в качестве наркоза хлоралгидра-

та, декапитуировали и забирали образцы головного мозга. Головной мозг фиксировали в 10 % забуференном формалине, с дальнейшим обезвоживанием в батарее спиртов и изготовлением парафиновых блоков. Срезы толщиной 4—5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, тионином по методу Ниссля. Иммуногистохимическое исследование проводили непрямым пероксидазно-антипероксидазным методом с использованием поликлональных антител к белкам теплового шока с молекулярной массой 70 кДа (HSP70) и 90 кДа (HSP90) (1:100 Thermo Scientific, Fremont, CA) согласно протоколу производителя.

Исследовали зоны CA1, CA2, CA3 и CA4 пирамидного слоя гиппокампа путем подсчета основных морфометрических параметров: удельного количества (УК) нейронов с гиперхромией цитоплазмы и измененной формой перикариона, средних площадей ядер и перикарионов нейронов, удельную площадь (УП) нейронов пирамидного слоя. Уровень экспрессии оценивали с помощью подсчета удельного количества (УК) нейронов с экспрессией иммунореактивного материала (ИРМ) в зонах CA1, CA2, CA3 и CA4 пирамидного слоя гиппокампа с использованием программы «Видеотест-Морфо-4» (Россия). Исследование микропрепаратов проводилось с помощью микроскопа «Micros» (Austria), фотодокументирование осуществляли камерой «Olympus» (Japan). Статистическую обработку данных проводили с использованием пакетов программ Statistica 6,0 (StatSoft, USA). Обобщенные данные представляли в виде медианы (Me) с указанием интерквартильного интервала [Q1;Q3], где Q1 — 25 процентиль, Q3 — 75 процентиль. Различия между группами оценивали по критерию Манна-Уитни (Mann-Whitney, U-test) и считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При гистологическом исследовании в зоне CA1 пирамидного слоя гиппокампа животных 2-й группы (подвергнутые гравитационному воздействию) был обнаружен выраженный перичеселюлярный (преимущественно вокруг глиальных клеток) и периваскулярный отек. Перикарионы нейронов пирамидного слоя приобретали веретеновидную или близкую к веретеновидную форму, наблюдалась резкая гиперхромия цитоплазмы перикарионов. В микроциркуляторном русле наблюдались эритроцитарные стазы и полнокровие, а также плазматическое пропитывание стенки сосудов. Помимо этого, отмечались участки очагового выпадения нейронов со снижением их удельной плотности, а также менее плотное прилегание нейронов пирамидного слоя, чем в группе контрольных животных. Отмеченные наблюдения носили более резкий характер в гиппокампе левого полушария и выражались в большей интенсивности гиперхромии перикарионов. УК гиперхромных нейронов в зоне CA1 пирамидного слоя гиппокампа составило 74,6 [69,3; 81,5] %, что на 59,7 %

больше, чем в группе контрольных животных ($p < 0,01$). Морфометрическое исследование выявило незначительное увеличение средней площади перикарионов пирамидных нейронов зоны СА1 гиппокампа в опытной группе на 2,9 % ($p > 0,05$). В то же время отмечалось уменьшение средней площади ядер в экспериментальной группе на 16,3 % ($p < 0,05$), а также увеличение средней площади цитоплазмы на 46,8 % ($p < 0,01$) по сравнению с группой контроля. УП нейронов пирамидного слоя зоны СА1 во 2-й группе снизилась на 20,6 % по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). При иммуногистохимическом исследовании у животных 2-й группы в пирамидном слое СА1 зоны гиппокампа УК нейронов с цитоплазматической экспрессией ИРМ увеличивалось на 2,9 % ($p < 0,05$) и составило 51 %. На фоне выраженного периваскулярного и периваскулярного отека цитоплазматическая экспрессия носила, преимущественно, выраженный, а в отдельных нейронах — умеренно выраженный характер. Отмечено значительное увеличение количества нейронов с выраженной экспрессией ИРМ по сравнению с контрольной группой. В молекулярном и радиальном слоях выраженная цитоплазматическая экспрессия отмечалась в перикарионах нейронов, дендритах, а также в глиальных клетках. В *st. oriens* отмечалась выраженная экспрессия в цитоплазме перикарионов нейронов. Иммуногистохимическое исследование экспрессии белков теплового шока с молекулярной массой 90 кДа (HSP 90) в зоне СА1 пирамидного слоя гиппокампа крыс 2-й группы выявило незначительное усиление экспрессии. Преимущественно слабо выраженная экспрессия в контрольной группе сменялась на преимущественно умеренно выраженную в группе животных с моделируемой гипертензивной энцефалопатией. Было выявлено увеличение УК иммунопозитивных нейронов на 2,4 % по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

В зоне СА2 пирамидного слоя гиппокампа животных 2 группы наблюдались схожие патологические изменения: выраженный отек со спонгиозной деформацией, локализующийся вокруг глиальных клеток, значительное разнообразие в строении перикарионов нейронов пирамидного слоя, большая часть которых приобретала веретеновидную форму с гиперхромией цитоплазмы. УК гиперхромных нейронов в зоне СА2 пирамидного слоя гиппокампа составило 74,8 [55,0; 84,81], что на 68,02 % больше, чем аналогичный показатель в 1 группе ($p < 0,001$). При морфометрическом исследовании зоны СА2 гиппокампа животных из 2-й группы, было обнаружено уменьшение средней площади перикарионов нейронов пирамидного слоя на 36,54 % ($p < 0,001$). Средняя площадь ядер нейронов пирамидного слоя опытных животных уменьшилась на 39,7 % по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Средняя площадь цитоплазмы перикарионов достоверно не изменялась. УП нейронов пирамидного слоя зоны СА2 снизилась в группе животных с моделируемой гипер-

тензивной энцефалопатией на 13,95 % ($p < 0,01$). При иммуногистохимическом исследовании с использованием антител к HSP70 в зоне СА2 пирамидного слоя гиппокампа крыс 2-й группы обнаружено увеличение УК нейронов с цитоплазматической экспрессией ИРМ на 8,4 % ($p < 0,01$). Экспрессия в данной зоне носила преимущественно умеренно выраженный характер и определялась как в нейронах пирамидного слоя, так и в отростках, а также в части глиальных клеток. При иммуногистохимическом исследовании зоны СА2 пирамидного слоя гиппокампа крыс 2-й группы с использованием антител к HSP90 достоверных изменений по сравнению с контролем выявлено не было.

При морфометрическом исследовании зоны СА3 пирамидного слоя гиппокампа животных из 2-й группы выявлено уменьшение средней площади перикарионов на 15,33 % ($p < 0,01$), уменьшение средней площади ядер нейронов на 17,8 % ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой. УК поврежденных (гиперхромных) нейронов составило в данной зоне 76,8 [72,5; 79,9], увеличившись, таким образом, на 63,3 % по сравнению с контролем ($p < 0,05$). УП нейронов пирамидного слоя снизилась в опытной группе на 15,7 % ($p < 0,01$). У экспериментальных животных при иммуногистохимическом исследовании с использованием антител к HSP70 в зоне СА3 гиппокампа УК нейронов пирамидного слоя с цитоплазматической экспрессией ИРМ увеличивалось на 14 % ($p < 0,01$), составив, таким образом, 47,1 %. В радиальном слое ИРМ выявлялся в части апикальных дендритов, отмечалась выраженная цитоплазматическая экспрессия. При иммуногистохимическом исследовании зоны СА3 пирамидного слоя гиппокампа животных 2-й группы с использованием антител к HSP90 достоверных отличий от контрольной группы не обнаружено.

В зоне СА4 пирамидного слоя гиппокампа животных 2-й группы морфометрический анализ выявил уменьшение средней площади перикарионов на 35,4 % ($p < 0,01$), а также уменьшение средней площади ядер нейронов на 45,5 % ($p < 0,001$), достоверного изменения средней площади цитоплазмы выявлено не было. УК гиперхромных нейронов пирамидного слоя в зоне СА4 составило 70,96 % [58,83; 81,17], что на 66,57 % больше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Также отмечено снижение УП нейронов пирамидного слоя на 11,07 % ($p < 0,01$). При иммуногистохимическом исследовании с использованием антител к HSP70 в зоне СА4 пирамидного слоя гиппокампа крыс 2-й группы обнаружено увеличение УК нейронов с цитоплазматической экспрессией ИРМ на 5,1 % ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Экспрессия в данной зоне носила преимущественно выраженный и умеренно выраженный характер. При иммуногистохимическом исследовании зоны СА4 пирамидного слоя гиппокампа крыс 2-й группы с использованием антител к HSP90 обнаружена тенденция к усилению экспрессии ИРМ, УК иммунопозитивных нейронов в экспериментальной группе увеличилось на 1,9 % ($p > 0,05$) (табл. 1, 2).

Таблица 1

Изменения морфометрических параметров в пирамидном слое гиппокампа животных с моделируемой гипертензивной энцефалопатией

Параметр	Группа 1 (контроль)	Группа 2 (гипертензивная энцефалопатия)
CA1		
Удельное количество гиперхромных нейронов, %	14,9 [11,3; 16,9]	74,6 [69,3; 81,5]**
Средняя площадь перикариона нейрона, мкм ²	107,6 [95,4; 115,5]	110,7 [98,8; 119,4]**
Средняя площадь ядра нейрона, мкм ²	70,1 [59,8; 82,5]	58,7 [46,6; 67,7]
Удельная плотность нейронов, %	45,3 [41,6; 48,5]	24,7 [22,7; 27,3]**
CA2		
Удельное количество гиперхромных нейронов, %	6,78 [4,9; 8,21]	74,8 [55,0; 84,81]****
Средняя площадь перикариона нейрона, мкм ²	94,44 [87,32; 102,24]	59,9 [56,82; 81,45]****
Средняя площадь ядра нейрона, мкм ²	62,05 [59,11; 70,75]	37,4 [33,95; 49,79]**
Удельная плотность нейронов, %	38,96 [29,0; 43,37]	25,01 [22,43; 28,35]
CA3		
Удельное количество гиперхромных нейронов, %	13,5 [9,5; 16,3]	76,8 [72,5; 79,9]**
Средняя площадь перикариона нейрона, мкм ²	118,23 [99,4; 129,61]	100,1 [85,54; 116,2]**
Средняя площадь ядра нейрона, мкм ²	78,27 [64,4; 91,83]	64,3 [55,72; 74,8]**
Удельная плотность нейронов, %	39,5 [31,1; 46,3]	23,8 [17,9; 30,1]**
CA4		
Удельное количество гиперхромных нейронов, %	4,39 [2,9; 7,02]	70,96 [58,83; 81,17]****
Средняя площадь перикариона нейрона, мкм ²	149,5 [137,71; 171,3]	96,6 [79,94; 111,84]****
Средняя площадь ядра нейрона, мкм ²	89,26 [77,67; 96,18]	48,63 [38,8; 70,1]**
Удельная плотность нейронов, %	38,89 [31,47; 42,2]	27,82 [21,15; 33,47]**

*** $p < 0,001$ — различия достоверны по сравнению с контрольной группой; ** $p < 0,01$ — различия достоверны по сравнению с контрольной группой; * $p < 0,05$ — различия достоверны по сравнению с контрольной группой (использован критерий Манна-Уитни).

Таблица 2

Изменение уровня экспрессии белков теплового шока HSP 70 и HSP90 в нейронах пирамидного слоя гиппокампа

Параметр	Группа 1 (контроль)	Группа 2 (гипертензивная энцефалопатия)
CA1		
УК HSP70-позитив-ных нейронов, %	48,1	51*
УК HSP90-позитив-ных нейронов, %	38,8	41,2*
CA2		
УК HSP70-позитив-ных нейронов, %	33,2	41,6**
УК HSP90-позитив-ных нейронов, %	29,6	30,1
CA3		
УК HSP70-позитив-ных нейронов, %	33,1	47,1**
УК HSP90-позитив-ных нейронов, %	30,6	31,1
CA4		
УК HSP70-позитив-ных нейронов, %	41,4	46,5*
УК HSP90-позитив-ных нейронов, %	31,2	33,1

** $p < 0,01$ — различия достоверны по сравнению с контрольной группой; * $p < 0,05$ — различия достоверны по сравнению с контрольной группой (использован критерий Манна-Уитни).

При экспериментальной гипертензивной энцефалопатии было отмечено увеличение УК гиперхромных нейронов во всех зонах гиппокампа, которые рассматриваются как поврежденные клетки [2, 8]. Кроме того, было отмечено снижение УП нейронов пирамидного слоя гиппокампа во всех зонах по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует об активации процессов клеточной смерти за

счет апоптоза или подобных механизмов гибели нейронов [10, 11] (рис.).

Наиболее выраженные признаки обратимых и необратимых патогистологических изменений наблюдались в левом гиппокампе, что, по-видимому, связано с неравномерностью кровенаполнения, отеком, гипоксией при гравитационном воздействии в каудо-краниальном векторе с учетом направления углового ускорения и

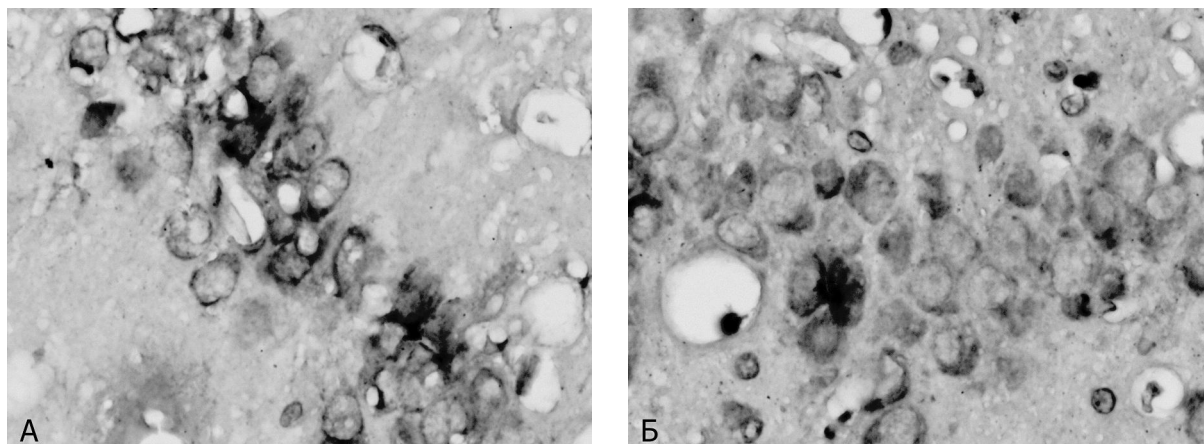


Рис. Зона СА3 гиппокампа крысы с моделируемой в гипертензивной энцефалопатией (А), зона СА1 крысы с моделируемой гипертензивной энцефалопатией (Б), Иммуногистохимическое исследование, антитела против HSP 70, докраска гематоксилином. Ув. X 400

согласуется с работами, описывающими асимметрию повреждения структур головного мозга при гипоксическом повреждении [11].

При оценке результатов иммуногистохимического исследования выявлено увеличение УК HSP 70 — позитивных нейронов во всех зонах пирамидного слоя гиппокампа, а также отмечено усиление экспрессии HSP 90 в СА1 гиппокампа животных с моделируемой гипертензивной энцефалопатией. Поскольку повышение экспрессии белков HSP 70 и HSP 90 в клетках связано с их цитопротекторными функциями [8, 13], важной ролью в регуляции фолдинга белков, процессов аутофагии и выживании клеток при гипоксическом повреждении, выявленная гиперэкспрессия белков теплового шока, преимущественно в нейронах пирамидного слоя гиппокампа рассматривается нами как косвенный признак включения молекулярных адаптационных механизмов при моделировании гипертензивной энцефалопатии в перикарионах и отростках нейронов, что способствует выживанию клеток. Более выраженная экспрессия HSP 70 во всех зонах гиппокампа по сравнению с HSP 90 свидетельствует, по-видимому, о меньшей роли HSP 90 в клеточной выживаемости при данной модели гипертензивной энцефалопатии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данная модель гипертензивной энцефалопатии приводит к появлению признаков обратимого и необратимого повреждения в нейронах пирамидного слоя гиппокампа во всех зонах, которые сопровождаются активацией адаптационных механизмов и подтверждаются усилением экспрессии HSP 70 во всех зонах, а также усилением экспрессии HSP 90 в зоне СА1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Котова О. В., Акарачкова Е. С. Гипертензивная энцефалопатия: патогенез и общие принципы профилактики // Фарматека. — 2010. — № 12. — С. 66—71.

2. Острова И. В., Мороз В. В., Аврущенко М. Ш. Значение иммуногистохимических исследований белков теплового шока семейства HSP70 для изучения пост-реанимационных изменений мозга // Общая реаниматология. — 2007. — № 3. — С. 91—96. DOI:10.15360/1813-9779-2007-6-91-96.

3. Парфенов В. А. Вторичная профилактика ишемического инсульта // РМЖ. — 2005. — № 12. — С. 819—823.

4. Смирнов А. В., Тюренок И. Н., Шмидт М. В., Снугур Г. Л., Перфилова В. Н., Аксенова Н. В., Бородин Д. Д., Даниленко В. И., Хлопонин П. А., Богомолова Н. В., Губанова Е. И. Характеристика морфологических изменений гиппокампа старых крыс в результате стрессового воздействия // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2013. — № 2 (46). — С. 14—17.

5. Смирнов А. В., Тюренок И. Н., Шмидт М. В., Экова М. Р., Медников Д. С., Бородин Д. Д. Влияние комбинированного стресса на морфологические изменения и экспрессию NO-синтазы в вентральном отделе гиппокампа крыс // Бюл. exper. биол. — 2015. — Т. 160, № 7. — С. 110—114.

6. Шаповалова В. В. Особенности реорганизации микроциркуляторного русла гиппокампа белых крыс в раннем постишемическом периоде // Морфология. — 2008. — № 2. — С. 119.

7. Franklin T. B., Krueger-Naug A. M., Clarke D. B., et al. The role of heat shock proteins Hsp70 and Hsp27 in cellular protection of the central nervous system // Int. J. Hyperthermia. — 2005. — Vol. 21 (5). — P. 379—392. DOI:10.1080/02656730500069955

8. Giuseppina Turturici, Gabriella Sconzo, Fabiana Geraci. Hsp70 and Its Molecular Role in Nervous System Diseases // Biochem Res Int. — 2011; 2011: 618127. Published online 2011 February 24. doi: 10.1155/2011/618127

9. Karol Dokladny, Micah Nathaniel Zuhl, Michael Mandell, Dhruva Bhattacharya, Suzanne Schneider, Vojo Deretic, Pope Lloyd Moseley. Regulatory Coordination between Two Major Intracellular Homeostatic Systems Heat shock response and autophagy // J Biol Chem. — 2013. — May 24; Vol. 288 (21). — P. 14959—14972. Published online 2013 Apr 10. doi:10.1074/jbc.M113.462408

10. Lucassen P. J1., Heine V. M., Muller M. B., van der Beek E. M., Wiegant V. M., De Kloet E. R., Joels M., Fuchs E., Swaab D. F., Czeh B. Stress, depression and hippocampal apoptosis // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* — 2006. — Vol. 5, № 5. — P. 531—546.

11. Luo T, Park Y, Sun X, Liu C, Hu B. Protein misfolding, aggregation, and autophagy after brain ischemia // *Transl Stroke Res.* — 2013. — Dec; Vol. 4 (6). — P. 581—588. doi: 10.1007/s12975-013-0299-5. Epub 2013 Nov 9.

12. R-F. Mao, V. Rubio, H. Chen, L. Bai, O. C. Mansour, Z-Z. Shi. OLA1 protects cells in heat shock by stabilizing

HSP70 // *Cell Death Dis.* — 2013 Feb. — Vol. 4 (2). — P. 491. Published online 2013 Feb 14. doi: 10.1038/cddis.2013.23.

Контактная информация

Медников Дмитрий Сергеевич — аспирант кафедры патологической анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: mednikov1988@gmail.com