

ЭНДОГЕННЫЕ ДИГИТАЛИСОПОДОБНЫЕ ВЕЩЕСТВА И АЛКОГОЛЬНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ

КАШКИН В. А., ЗВАРТАУ Э. Э., БАГРОВ А. Я.¹

Институт фармакологии им. А. В. Вальдмана,
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова,

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург

Кашкин В. А., Звартау Э. Э., Багров А. Я. Эндogenous дигиталисоподобные вещества и алкогольная зависимость // Мед. акад. журн. 2009. Т. 9. № 2. С. 3–10. Институт фармакологии им. А. В. Вальдмана, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, 197022; Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, 194223.

Эндogenous дигиталисоподобные вещества (ЭДПВ) и Na/K-АТФазы вовлечены в поддержание водно-электролитного гомеостаза, регуляцию сердечно-сосудистой системы и в патогенез артериальной гипертензии. Активность Na/K-АТФазы изменяется также под действием этанола. В серии экспериментов, выполненных авторами статьи, показана способность ЭДПВ, в частности маринобуфогенина, подавлять мотивационно-подкрепляющие эффекты этанола, не изменяя дискриминативные стимульные свойства этого психоактивного вещества. Предполагается, что система «Na/K-АТФаза – ЭДПВ» может вносить вклад в индивидуальную предрасположенность к формированию алкогольной зависимости, а селективные ингибиторы Na/K-АТФазы центрального действия рассматриваются как потенциальные средства фармакотерапии алкоголизма. Представлены данные, указывающие на вовлеченность ЭДПВ в патогенез артериальной гипертензии при алкогольном абстинентном синдроме и нейротоксические свойства этанола.

Ключевые слова: Na/K-АТФаза, маринобуфогенин, кардиотонические стероиды, эндogenous дигиталис, алкоголь, алкогольная зависимость, абстинентный синдром.

Kashkin V. A., Zvartau E. E., Bagrov A. Ya. Endogenous digitalis-like substances and alcohol dependence // Med. Acad. Journ. 2009. Vol. 9. № 2. P. 3–10. Department of Psychopharmacology, Valdman Institute of Pharmacology, Pavlov Medical University; Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, St. Petersburg.

Endogenous digitalis-like substances (EDLS) and Na/K-ATPase are involved into water-salt homeostasis, regulation of cardiovascular system functions and pathogenesis of arterial hypertension. Na/K-ATPase activity is modified also by ethanol. Experiments conducted by authors showed the ability of EDLS, in particular, marinobufagenin, to suppress motivational-and-reinforcing properties of this psychoactive agent. "Na/K-ATPase– EDLS" system is supposed to contribute to individual vulnerability to alcohol dependence, while centrally acting selective inhibitors of Na/K-ATPase are potential medications for the treatment of alcoholism. Data are presented also demonstrating the involvement of EDLS into the pathogenesis of arterial hypertension in alcohol withdrawal and in neurotoxic properties of this agent.

Key words: Na/K-ATPase, marinobufagenin, cardiotonic steroids, endogenous digitalis-like factor, ethanol, alcohol addiction, alcohol withdrawal.

Злоупотребление алкоголем и алкоголизм являются весьма распространенными видами зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) и представляют одну из наиболее актуальных медико-биологических и социальных проблем современного общества. Сложность ее решения в значительной степени обусловлена отсутствием достаточно действенных методов лечения аддиктивных расстройств, в том числе связанных с употреблением алкоголя. Не может быть признан удовлетворительным и арсенал «противоалкогольных» фармакотерапевтических средств, эффективность которых при оценке с помощью современных доказательных клинико-фармакологических исследований остается низкой.

В этой связи поиск новых фармакологических мишеней, перспективных для создания оригиналь-

ных средств фармакотерапии алкоголизма, является приоритетным направлением. За последние годы нами проведены экспериментальные и клинические исследования по изысканию и изучению потенциальных лекарственных средств указанной направленности среди лигандов потенциал- и рецептор-управляемых ионных каналов, в частности блокаторов медленных кальциевых каналов, NMDA-рецепторов, блокаторов опиоидных рецепторов [1, 2, 42]. Эти исследования показали, что фармакологическая регуляция тока ионов возбудимых клеток имеет многообещающий терапевтический потенциал. В рамках этого направления была выявлена способность экзо- и эндogenous ингибиторов Na/K-АТФазы («натриевой помпы») модифицировать мотивационно-подкрепляющие свойства этанола – фундаментальные характе-

ристики этого ПАВ, определяющие его аддитивные свойства. Наши ранние исследования по данному направлению были суммированы в обзоре [8]. Настоящая публикация обобщает исследования нашей группы по проблеме связи между активностью эндогенных дигиталисоподобных веществ (ЭДПВ) и алкогольной зависимостью.

NA/K-АТФаза И ЕЕ ЭНДОГЕННЫЕ ЛИГАНДЫ

Na/K-АТФаза представляет собой мембранный фермент, состоящий из трех субъединиц: альфа, бета и гамма [46]. Альфа-субъединица Na/K-АТФазы (~112 kDa) опосредует каталитические и транспортные свойства фермента и содержит участки связывания для катионов, АТФ, сердечных гликозидов и ЭДПВ [16]. Применение методов молекулярной биологии позволило идентифицировать четыре альфа-полипептида у позвоночных, теперь известных как альфа-1, альфа-2, альфа-3 [52, 53, 55] и альфа-4 [54].

Бета-субъединица (40–60 kDa) важна для нормальной деятельности фермента [13, 49] и обеспечивает модуляцию сродства фермента к K^+ и Na^+ [14]. В настоящее время идентифицировано три различных бета-изоформы Na/K-АТФазы [36, 48, 35, 12].

Третий белок, субъединица гамма (8–14 kDa) [32], сопряжен с альфа-субъединицей и проявляет высокую межвидовую гомологичность [15]. Несмотря на доказательства того, что гамма-субъединица может модулировать функцию Na/K-АТФазы, ее роль изучена недостаточно [11].

В нервной системе экспрессия Na/K-АТФазы проявляется множеством альфа/бета комбинаций [43, 44, 45, 56]. Альфа-1 изоформа была обнаружена во многих мозговых структурах [15]. Нейроны, главным образом, содержат альфа-3 изоформу [43], в то время как в глиальных клетках представлена альфа-2 [17, 19]. Высказано предположение, что изоформы Na/K-АТФазы имеют разную чувствительность к эндогенным лигандам натриевого насоса, т. е. дигиталисоподобным ингибиторам [10].

Несмотря на то, что лекарственные вещества, способные ингибировать Na/K-АТФазу млекопитающих, использовались в традиционной восточной медицине Китая и Японии около двух тысяч лет [20], а дигиталис и другие сердечные гликозиды являются давним средством в лечении сердечной недостаточности, доказательства существования эндогенных лигандов Na/K-АТФазы, т. е. эндогенных дигиталисоподобных веществ (ЭДПВ), и их связи с сердечно-сосудистой патологией появились сравнительно недавно. При изучении роли почечной ретенции натрия в патогенезе артериальной гипертензии было постулировано существование эндогенного натрий-

уретического фактора, являющегося ингибитором Na/K-АТФазы [18]. Повышение уровня дигоксиподобной иммунореактивности в плазме крови было выявлено у пациентов с гипертонической болезнью, при различных формах экспериментальной артериальной гипертензии [9].

Наиболее последовательно концепция натрийуретического гормона была сформулирована Blaustein [16]. Согласно этой гипотезе при артериальной гипертензии (особенно при объем-зависимых формах) выработка ЭДПВ происходит с адаптивной целью, уменьшить объем циркулирующей жидкости посредством натрийуреза, обусловленного угнетением Na/K-АТФазы в почечных канальцах. Чрезмерная продукция ЭДПВ, однако, вызывает угнетение Na/K-АТФазы в мембране гладкомышечных клеток сосудов, увеличение внутриклеточной концентрации натрия приводит к активации Na-Ca обмена и усугубляет вазоконстрикцию. Таким образом, действие ЭДПВ является примером мальадаптации, а побочный эффект адаптивного процесса становится существенным элементом порочного круга, лежащего в основе патогенеза артериальной гипертензии.

В процессе исследований патогенетической роли ингибиторов Na/K-АТФазы при артериальной гипертензии появились данные, свидетельствующие о гетерогенности ЭДПВ. Подобно сердечным гликозидам кардиотонические ЭДПВ представлены веществами карденолидной природы. Вместе с тем оубаин (рис. 1), являясь одним из эндогенных ингибиторов Na/K-АТФазы у млекопитающих, не может в полной мере соответствовать критериям ЭДПВ как натрийуретического гормона. Единственной изоформой Na/K-АТФазы, экспрессируемой в почечных канальцах, является альфа-1, а оубаин в физиологических концентрациях не действует на эту изоформу натриевого насоса, являясь селективным ингибитором альфа-3/2 Na/K-АТФазы [27].

ЭДПВ млекопитающих представлены также ингибиторами Na/K-АТФазы буфадиенолидной природы. Антитела к буфадиенолиду маринобуфагенину (МБГ) (рис. 1), перекрестно реагируют на ЭДПВ из плазмы крови и мочи млекопитающих [5]. Очищенный при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии иммунореактивный материал из человеческой мочи со своими масс-спектральными характеристиками был идентичен МБГ, выделенному из жаб *Bufo marinus*. Концентрация МБГ в плазме крови увеличивалась при состояниях, сопровождающихся увеличением объема циркулирующей жидкости: у крыс линии Dahl при гипертензии, вызванной высоким потреблением соли [27, 28], преэклампсии и нормальной беременности [47], у больных гипертонической болезнью и хронической почечной недостаточности [34, 51, 41]. Примечательно, что в

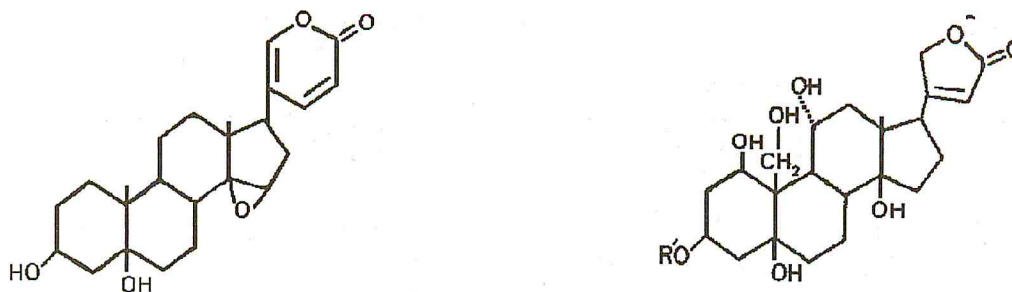


Рис. 1. Химическая структура карденолидов (оубаин, слева) и буфодиенолидов (маринобуфагенин, справа)

низких концентрациях (сравнимых с уровнем этого вещества в плазме крови) МБГ вызывает эффекты, характерные для натрийуретического гормона: вызывает вазоконстрикцию и ингибирует почечную Na/K-АТФазу [27]. Присутствие МБГ и его предшественника, телочинобуфагина, в человеческой плазме крови было подтверждено в лаборатории Takahashi [41].

Различные эндогенные ингибиторы натриевого насоса обладают разной селективностью по отношению к изоформам Na/K-АТФазы. Ferrandi и соавт. показали, что ингибитор Na/K-АТФазы, выделенный из гипоталамуса, ингибирует альфа-3 изоформу подобно оубаину, но превосходит оубаин по способности ингибировать натриевый насос в почках (альфа-1 изоформа) [29]. В экспериментах на изолированной аорте крысы МБГ селективно ингибировал Na/K-АТФазу сосудистой сарколеммы (альфа-1 изоформа), в то время как оубаин проявил более высокое сродство к Na/K-АТФазе из сосудистых нервных окончаний (альфа-3 изоформа) [26].

ЭТАНОЛ И СИСТЕМА «NA/K-АТФаза – ЭДПВ»

Активность Na/K-АТФазы модулируется не только экзо- и эндогенными кардиоактивными стероидами. Оказалось, что аддиктивное вещество этанол проявляет как ингибирующее, так и активирующее действие на Na/K-АТФазу, в зависимости от дозы, пути введения и времени экспозиции [50, 3, 33, 30]. Подобно действию сердечных гликозидов, вызванное этанолом угнетение Na/K-АТФазы дозозависимо снижалось с увеличением концентрации калия в инкубационной среде [33]. В мембранах головного мозга мыши этанол в концентрации 500 ммоль/л понижает активность фермента и сенсibiliзирует натриевый насос к ингибиторному эффекту оубаина на уровне высокоаффинных мест связывания [50].

Foley и Roads [31] обнаружили, что в синапсоммах головного мозга крыс стимулирующий эффект этанола на Na/K-АТФазу в большой степени связан

с воздействием на оубаин-чувствительные (альфа-2 и альфа-3), но не на оубаин-резистентные (альфа-1) изоформы Na/K-АТФазы. Эти же исследователи предположили, что этанол стимулирует натриевый насос путем противодействия ингибирующему эффекту не идентифицированного фактора, угнетающего Na/K-АТФазу и имеющего мозговое происхождение [31]. Хроническое введение этанола *in vivo* может вызывать повышение активности Na/K-АТФазы коры головного мозга [21].

ЭДПВ И МОТИВАЦИОННО- ПОДКРЕПЛЯЮЩИЕ СВОЙСТВА ЭТАНОЛА

Учитывая вовлеченность Na/K-АТФазы в фармакологические эффекты этанола и существование нескольких эндогенных ингибиторов Na/K-АТФазы в мозгу млекопитающих, можно предположить, что ЭДПВ участвуют в нейрохимических проявлениях, связанных с психотропным действием этанола и развитием алкогольной зависимости. В «двухбутылочном тесте» у крыс введение экзогенного ингибитора «натриевой помпы» дигоксина приводило к снижению свободного потребления алкоголя, в то время как иммунизация животных против дигоксина заметно потенцировала свободное потребление алкоголя [4]. Нами было показано, что у крыс линии Wistar в тесте предпочтения места этанол вызывал увеличение времени, проведенного в этанол-обусловленном отсеке. Предварительное введение дигоксина животным не влияло на время, проведенное в водно-обусловленном отделении, но препятствовало приобретению этанол-обусловленного предпочтения места [6, 7] (рис. 2).

Активная иммунизация взрослых самцов крыс Wistar конъюгированными ЭДПВ (маринобуфагенин-бычий сывороточный альбумин и оубаин-овальбумин) в течение 4 нед приводит к продукции высоких титров специфических аутоантител (>1:10000 в обоих случаях). Аутоантисыворотки против МБГ и оубаина практически не имели перекрестной имму-

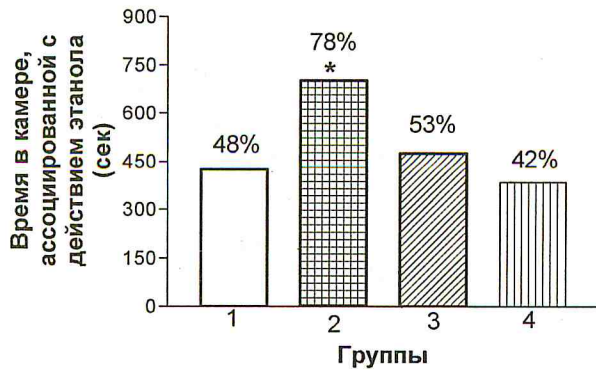


Рис. 2. Влияние дигоксина на выработку обусловленного этанолом предпочтения места.

Группа 1: предварительное в/б введение растворителя дигоксина и интрагастральное введение растворителя этанола (дистиллированная вода); группа 2: предварительное в/б введение растворителя дигоксина и интрагастральное введение раствора этанола (1,2 г/кг); группа 3: предварительное в/б введение дигоксина (125 мкг/кг) и интрагастральное введение растворителя этанола; группа 4: предварительное в/б введение дигоксина (125 мкг/кг) и интрагастральное введение этанола (1,2 г/кг). Цифрами над столбиками указано количество животных в группе (%), предпочитавших находиться в отсеке камеры, ассоциированном с введением этанола (группы 2 и 4) или его растворителя (группы 1 и 3). * $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе (1)

нореактивности с оуабаином и МБГ, соответственно. Иммунизация животных к двум ЭДПВ, маринобуфагенину и оуабаину, в условиях свободного выбора приводила к повышению потребления этанола на 60%, в то время как у неиммунизированных крыс и у животных, иммунизированных овальбумином, изменений суточного потребления этанола в течение 5 нед эксперимента не произошло [7].

Внутрижелудочное введение 9% раствора этанола крысам сопровождалось повышением концентрации оуабаин-подобной иммунореактивности в спинномозговой жидкости и стимулированием экскреции маринобуфагенина и оуабаиноподобные соединения [6]. Таким образом, у крыс введение этанола стимулирует ЭДПВ, в то время как дигоксин, который имитирует эффекты ЭДПВ, подавляет свободный выбор алкоголя. Иммунизация к ЭДПВ, напротив, способствует повышенному потреблению алкоголя.

Наиболее адекватной моделью для оценки первично-подкрепляющих свойств ПАВ является инициация внутривенного самовведения (ВВС) лабораторными животными. Нами было исследовано влияние эндогенного ингибитора Na/K-АТФазы, маринобуфагенина (МБГ), на первично-подкрепляющий эффект этанола у мышей [38]. Предварительное внутрибрюшинное введение МБГ дозозависимо подавляло ВВС этанола в предпочитаемой концентрации (2%). Увеличение дозы и концентрации МБГ в плазме крови сопровождалось возрастанием содержания МБГ, но не оуабаина, в коре больших полушарий головного

мозга. Активность Na/K-АТФазы в синапсомальной фракции, приготовленной из грубого гомогената методом дифференциального центрифугирования в градиенте сахарозы, при введении МБГ в дозах 1,25 и 2,5 мкг/кг МБГ подавлялась на 17 и 24% соответственно. Таким образом, было показано, что МБГ в дозах, снижающих активность Na/K-АТФазы мозга, «обесценивает» первично-подкрепляющие свойства этанола.

В последующем (рис. 3) выяснили, что антитела к МБГ, введенные в/в за 30 мин до начала сессии ВВС, активируют оперантное поведение, связанное с поиском алкоголя, и вызывают увеличение его потребления животными [38]. Это наблюдение является дополнительным аргументом в пользу того, что снижение активности Na/K-АТФазы под влиянием ее эндогенного ингибирующего лиганда МБГ и иммунологическая нейтрализация данного эффекта МБГ ассоциированы с противоположными изменениями первично-подкрепляющих свойств этанола.

Интересно, что эффект МБГ был аналогичным и в отношении другого наиболее распространенного аддиктивного вещества – никотина. Таким образом, модуляция активности Na/K-АТФазы влияет на «награждающие» свойства не только этанола (депрессанта ЦНС), но и никотина (психостимулянта).

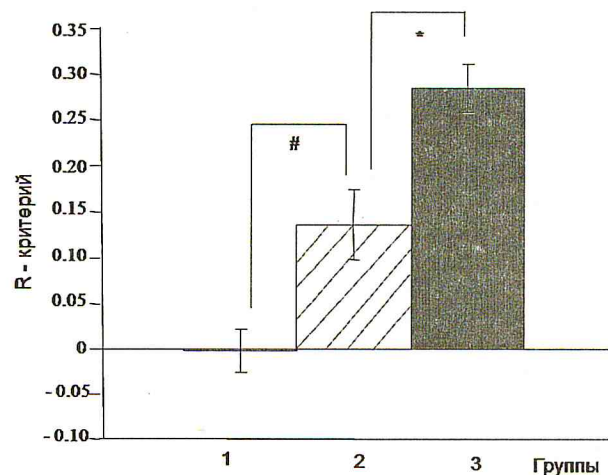


Рис. 3. Влияние антител к маринобуфагенину на внутри-венное самовведение этанола в предпочитаемой концентрации (2%) у мышей линии DBA/2.

Группа 1: предварительное в/в введение растворителя антител и в/в введение изотонического раствора; группа 2: предварительное в/в введение растворителя антител и в/в самовведение раствора этанола (2%). группа 3: предварительное в/в введение антител против МБГ и в/в самовведение раствора этанола (2%). Антитела вводили в/в за 30 мин до начала сессии в/в самовведения. R-критерий: показатель подкрепляющих свойств этанола (соотношение логарифмов числа оперантных реакций «активных» и «пассивных» животных).

$p < 0,05$ по отношению к контрольной группе (растворитель + изотонический раствор); * $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе (растворитель + 2% этанол)

ИНГИБИТОРЫ Na/K-АТФазы КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА В НАРКОЛОГИИ С НОВЫМ ПОВЕДЕНЧЕСКИМ МЕХАНИЗМОМ ЭФФЕКТА

Для интерпретации механизма действия фармакологических веществ с позиций поведенческой фармакологии оценки только мотивационно-подкрепляющих эффектов недостаточно. Необходимо также исследование «субъективных» эффектов ПАВ в эксперименте на лабораторных животных на модели дискриминативных стимульных свойств (ДСС), т. е. способности исследуемого фармакологического агента воспроизводить (эффект генерализации) или препятствовать ДСС ПАВ при их совместном введении («тест антагонизма»).

В «тестах антагонизма» введение МБГ, оубаина или дигоксина в комбинации с этанолом не оказывало значительного влияния на ДСС последнего, что отражалось выполнением ассоциированной с предварительным введением этанола оперантной реакции. Сами по себе ингибиторы натриевого насоса не проявили способность замещать этанол у животных, обученных отличать инъекции этанола от инъекций изотонического солевого раствора. Ни в одной из исследованных доз эти соединения не имитировали ДСС свойства этанола (неопубликованные данные нашей лаборатории).

Таким образом, ингибиторы Na/K-АТФазы способны ингибировать мотивационно-подкрепляющие эффекты этанола, поведение поиска и потребления этого ПАВ. С позиций поведенческой фармакологии следует ожидать, что данные вещества должны реализовать свои эффекты по одному из двух известных механизмов:

1. Как «заместительные» средства. Предполагается, что фармакологические средства такого профиля обладают аналогичными ДСС и мотивационно-подкрепляющими эффектами, что и целевое ПАВ, в данном случае этанол. Исследуемое вещество с таким механизмом действия имитирует свойства ПАВ и, таким образом, «замещает» его, делая последующие самовведения неэффективными и вызывая угашение оперантной реакции. Примерами реализованных в клинической практике вариантов такой фармакотерапии являются заместительное лечение опийной наркомании метадоном, LAAM, бупренорфином, заместительное лечение табакокурения никотином и другими Н-холиномиметиками.

2. Как вещества-антагонисты. Фармакологические средства с таким механизмом действия способны антагонизировать эффектам аддиктивного вещества,

предупреждая мотивационную «привлекательность» его инъекций. Примером успешной реализации такого варианта взаимодействия в клинике является терапия налтрексоном при опийной наркомании.

На основании наших исследований, результаты которых приведены выше, можно идентифицировать третий вариант поведенческого механизма влияния средств экспериментальной фармакотерапии аддиктивных состояний применительно к ЭДПВ, которые действуют:

3. Как вещества-модуляторы мотивационно-аффективного компонента комплексного интерцептивного сигнала при введении аддиктивных средств. В этом случае вещество не изменяет ДСС ПАВ (в данном случае этанола), но понижает его первично-подкрепляющий потенциал и вторично-подкрепляющие свойства ассоциированных с ПАВ контекстных и дискретных стимулов.

Рассмотренные факты модулирующего влияния системы «Na/K-АТФаза – ЭДПВ» на мотивационно-подкрепляющие свойства этанола позволяют сделать заключение, что, во-первых, состояние этой системы может определять чувствительность к аддиктивному потенциалу этанола и тем самым влиять на индивидуальные особенности формирования зависимости от этого ПАВ и, во-вторых, изыскание и изучение ингибиторов Na/K-АТФазы более селективного центрального действия представляется перспективным направлением изыскания новых средств фармакотерапии аддиктивных расстройств.

ЭДПВ И СИНДРОМ ОТМЕНЫ АЛКОГОЛЯ

Хроническое и неумеренное потребление алкоголя является фактором риска для развития артериальной гипертензии [22], а чувствительность к соли способствует восприимчивости больных алкоголизмом к сердечно-сосудистым заболеваниям [40]. Ранний абстинентный синдром ассоциирован с положительным балансом натрия [22], NaCl-чувствительным повышением АД и подавлением активности ренина плазмы [57, 58]. В выполненном недавно пилотном клиническом исследовании нами было показано, что при детоксикации больных алкоголизмом уровень МБГ в плазме крови повышался в 2,5 раза (рис. 4) с параллельным повышением артериального давления в среднем на 18 мм рт. ст.

В исследовании, проведенном группой P. De Witte [23], было установлено, что при хроническом введении этанола происходит повышение концентрации глутамата в различных отделах головного мозга. Наиболее характерен подобный «глутаматный выброс» именно для периода абстиненции.

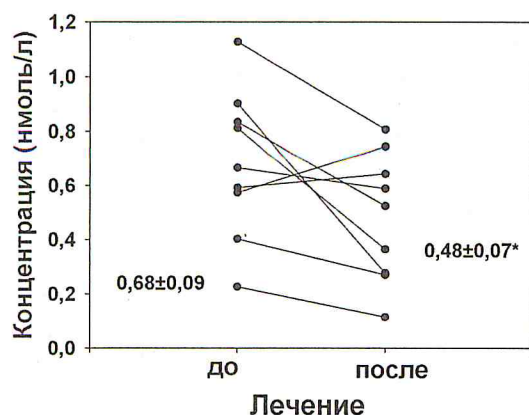


Рис. 4. Показатели уровня маринобуфагенина в плазме крови при абстинентном синдроме у больных алкоголизмом. Сравниваются показатели в 1-й день алкогольного абстинентного синдрома и после его купирования. Цифрами указаны средние и стандартные ошибки. * $p < 0,05$ – достоверно по отношению к контролю (до лечения) (по Манн-Уитни)

С учетом данных нашей лаборатории о том, что уже при однократном введении, МБГ способен повышать внеклеточную концентрацию глутамата в прилежащем ядре перегородки (неопубликованные данные нашей лаборатории), можно связать увеличение уровня МБГ с гиперактивностью при алкогольном абстинентном синдроме глутаматергической системы. Последняя, как известно, ассоциирована с нейротоксическими эффектами возбуждающих аминокислот (*excitotoxicity*) [24]. Другими авторами также показано, что ингибиторы Na/K-АТФазы повышали внеклеточную концентрацию глутамата в головном мозге *in vivo*, так и в синапсомальных препаратах в экспериментах *in vitro* [25, 37, 59].

По данным наших исследований, при отмене хронического потребления алкоголя у крыс происходило повышение артериального давления в среднем на 21 мм рт. ст. с параллельным увеличением ретенции МБГ в 3 раза, а также снижение гематокрита на 10%. Предварительное введение моноклональных антител к МБГ нивелировало повышение артериального давления и задержки МБГ [39].

Из приведенных данных следует, что взаимодействие системы «Na/K-АТФаза – ЭДПВ» с этанолом может иметь более широкий характер и не ограничиваться только базовыми психотропными эффектами этого ПАВ. Дальнейшее изучение вклада ЭДПВ в артериальную гипертензию при алкоголизме и нейротоксические эффекты этанола представляются важными как в теоретическом, так и в прикладном отношении.

Работа поддержана грантом Российского Фонда фундаментальных исследований (06-04-489-56).

Литература

1. Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э. Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов. СПб.: Невский Диалект, 2000. С. 297.
2. Крупицкий Е.М., Звартау Э.Э. Применение фармакологических средств для стабилизации ремиссий и профилактики рецидивов при алкоголизме // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2003. Т. X. № 2. С. 12–23.
3. Altura B.M. and Altura B.T. Alcoholism. Biomedical and genetic aspects. New York, Oxford: Pergamon Press, 1989. P. 167–215.
4. Bagrov A.Y., Fedorova O.V., Dmitrieva R.I. et al. Plasma marinobufagenin-like and ouabain-like immunoreactivity during saline volume expansion in anesthetized dogs // *Cardiovasc. Res.* 1996. Vol. 31. P. 296–305.
5. Bagrov A.Y., Fedorova O.V., Dmitrieva R.I. et al. Bufodienolide nature of endogenous inhibitor of Na/K ATPase in the urine from patients with acute myocardial infarction // *Hypertension.* 1998. Vol. 31. P. 1097–1103.
6. Bagrov Y.Y., Dmitrieva N.I., Manusova N.B. et al. Digitalis-like factors and ethanol consumption and reward // 2ns European Congress of Pharmacology (Budapest, July 3–7, 1999). / Abstracts. *Fundamental and Clinical Pharmacology.* 1999a. Vol. 13. Suppl. 1. P. 226.
7. Bagrov Y.Y., Dmitrieva N.I., Manusova N.B. et al. Involvement of endogenous digitalis-like factors in voluntary selection of alcohol by rats // *Life Sci.* 1999b. Vol. 64. P. 219–225.
8. Bagrov A.Y., Bagrov Y.Y., Fedorova O.V. et al. Endogenous digitalis-like ligands of the sodium pump: possible involvement in mood control and ethanol addiction // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2002. Vol. 12. P. 1–12.
9. Bagrov Y.Y., Manusova N.B., Egorova I.A. et al. Endogenous digitalis-like substances and Na/K-ATPase inhibition in diabetes mellitus // *Front Biosci.* 2005 Vol. 10. P. 2257–2262.
10. Beauge L. Do Na/K-ATPase isoforms anchor where they must or where they can? // *News Physiol. Sci.* 1993. Vol. 8. P. 239–240.
11. Beguin P., Wang X., Firsov D., Puoti et al. The subunit is a specific component of the Na/K-ATPase and modulates its transport function // *EMBO.* 1997. Vol. 16. P. 4250–4260.
12. Besirli C.G., Gong T.W., Lomax M.I. Novel beta 3 isoform of the Na,K-ATPase beta subunit from mouse retina // *Biochim. Biophys. Acta.* 1997. Vol. 3. № 1350-1. P. 21–26.
13. Blanco G., DeTomaso A.W., Koster J. et al. The alpha-subunit of the Na,K-ATPase has catalytic activity independent of the beta-subunit // *J. Biol. Chem.* 1994. Vol. 269. P. 23420–23425.
14. Blanco G., Koster J.C., Sanchez G., Mercer R.W. Kinetic properties of the alpha 2 beta 1 and alpha 2 beta 2 isozymes of the Na/K-ATPase // *Biochemistry.* 1995. Vol. 34. P. 319–325.

15. Blanco G., Mercer R.W. Isozymes of the Na-K-ATPase: heterogeneity in structure, diversity in function // *Am. J. Physiol.* 1998. Vol. 275. P. 633–650.
16. Blaustein M.P. Physiological effects of endogenous ouabain: control of intracellular Ca²⁺ stores and cell responsiveness // *Am. J. Physiol.* 1993. Vol. 264. P. 1367–1387.
17. Brines M.L., Robbins R.J. Inhibition of alpha 2/alpha 3 sodium pump isoforms potentiates glutamate neurotoxicity // *Brain Res.* 1992. Vol. 591. P. 94–102.
18. Buckalew V.M., Martinez F.J., Green W.E. The effect of dialysates and ultrafiltrates of plasma of saline-loaded dogs on toad bladder sodium transport // *J. Clin. Invest.* 1970. Vol. 49. P. 926–935.
19. Cameron R., Klein L., Shyjan A.W. et al. Neurons and astroglia express distinct subsets of Na/K-ATPase alpha and beta subunits // *Brain Res. Mol.* 1994. Vol. 21. № 3–4. P. 333–343.
20. Chen K.K., Kovarikova A. Pharmacology and toxicology of toad venom // *J. Pharm. Sci.* 1967. Vol. 56. P. 1535–1541.
21. Chen Y., Wixom P.M., Sun A.Y. Enhanced (Na+K)-ATPase activity and expression in mouse brain after chronic ethanol administration // *Neurochem. Res.* 1997. Vol. 22. P. 583–588.
22. Di Gennaro C., Vescovi P.P., Barilli A.L. et al. Sodium sensitivity as a main determinant of blood pressure changes during early withdrawal in heavy alcoholics // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2002. Vol. 26. № 12. P. 1810–1815.
23. De Witte P. The role of neurotransmitters in alcohol dependence: animal research // *Alcohol. Alcohol.* 1996. Vol. 31 (Suppl. 1). P. 13–16.
24. Dingledine R., McBain C.J. Glutamate and aspartate // Siegel G.J., Agranoff B.W., Albers R.W., Fisher S.K., Uhler M.D. (eds.) / *Basic Neurochemistry*. Lippincott-Raven Press, Philadelphia, PA. 6th edn. 1999. P. 315–333.
25. Estevez A.Y., Song D., Phillis J.W., O'Regan M.H. Effects of the anion channel blocker DIDS on ouabain and high K(+)-induced release of amino acids from the rat cerebral cortex // *Brain Res. Bull.* 2000. Vol. 52. P. 45–50.
26. Fedorova O.V., Bagrov A.Y. Inhibition of Na/K ATPase from rat aorta by two Na/K pump inhibitors, ouabain and marinobufagenin: evidence of interaction with different alpha-subunit isoforms // *Am. J. Hypertens.* 1997. Vol. 10. P. 929–935.
27. Fedorova O.V., Lakatta E.G., Bagrov A.Y. Differential effects of acute NaCl loading on endogenous ouabain-like and marinobufagenin-like ligands of the sodium pump in Dahl hypertensive rats // *Circulation.* 2000. Vol. 102. P. 3009–3014.
28. Fedorova O.V., Kolodkin N.I., Agalakova N.I. et al. Marinobufagenin, an endogenous alpha-1 sodium pump ligand, in hypertensive Dahl salt-sensitive rats // *Hypertension.* 2001. Vol. 37. P. 462–466.
29. Ferrandi M., Minotti E., Salardi S. et al. Ouabainlike factor in Milan hypertensive rats // *Am. J. Physiol.* 1992. Vol. 263. P. 739–748.
30. Foley T.D., Linnoila M. Nanomolar concentrations of ouabain block ethanol-inducible Na⁺,K(+)-ATPase activity in brain // *Eur. J. Pharmacol.* 1995. Vol. 292. P. 287–292.
31. Foley T.D., Rhoads D.E. Stimulation of synaptosomal Na⁺,K(+)-ATPase by ethanol: possible involvement of an isozyme-specific inhibitor of Na⁺,K(+)-ATPase // *Brain Res.* 1994. Vol. 653. P. 167–172.
32. Forbush B., Kaplan J.H., Hoffman J.F. Characterization of a new photoaffinity derivative of ouabain: labeling of the large polypeptide and of a proteolipid component of the Na, K-ATPase // *Biochemistry.* 1978. Vol. 17. P. 3667–3676.
33. Foster D.M., Huber M.D., Klemm W.R. Ethanol may stimulate or inhibit (Na⁺/K⁺)-ATPase, depending upon Na⁺ and K⁺ concentrations // *Alcohol.* 1989. Vol. 6. P. 437–443.
34. Gonick H.C., Ding Y., Vaziri N.D., и др. Simultaneous measurement of marinobufagenin, ouabain, and hypertension-associated protein in various disease states // *Clin. Exp. Hypertens.* 1998. Vol. 20. P. 617–627.
35. Good P.J., Richter K., Dawid I.B. A nervous system-specific isotype of the beta subunit of Na⁺,K(+)-ATPase expressed during early development of *Xenopus laevis* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1990. Vol. 87. P. 9088–9092.
36. Gloor S., Antonicek H., Sweadner K.J. et al. The adhesion molecule on glia (AMOG) is a homologue of the beta subunit of the Na,K-ATPase // *J. Cell. Biol.* 1990. Vol. 110. P. 165–174.
37. Jacobson I., Hagberg H., Sandberg M., Hamberger A. Ouabain-induced changes in extracellular aspartate, glutamate and GABA levels in the rabbit olfactory bulb in vivo // *Neurosci. Lett.* 1986. Vol. 64. P. 211–215.
38. Kashkin V.A., Bagrov A.Y., Fedorova O.V. et al. Marinobufagenin suppression of ethanol-seeking behavior is associated with inhibition of the brain cortex Na/K-ATPase in mice // *Eur. Neuropsychopharmacology.* 2002. Vol. 12. P. 217–223.
39. Kashkin V.A., Zvartau E.E., Fedorova O.V. et al. Endogenous bufadienolide mediates pressor response to ethanol withdrawal in rats // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2008. Vol. 18. № 1. P. 74–77.
40. Klatsky A.L., Friedman G.D. Alcohol and longevity // *Am. J. Public Health.* 1995. Vol. 85. № 1. P. 16–28.
41. Komiyama Y., Dong X.H., Nishimura N. et al. A novel endogenous digitalis, telocinobufagin, exhibits elevated plasma levels in patients with terminal renal failure // *Clin. Biochem.* 2005. Vol. 38. № 1. P. 36–45.
42. Kuzmin A., Semenova S., Zvartau E., and de Vry J. Effects of calcium channel blockade on intravenous self-administration of ethanol in rats // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1999. Vol. 9. № 3. P. 197–203.

43. Levenson R. Isoforms of the Na,K-ATPase: family members in search of function // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 1994. Vol. 123. P. 1–45.
44. Lingrel J.B., Orłowski J., Shull M.M., Price E.M. Molecular genetics of Na,K-ATPase // *Prog. Nucleic. Acid. Res. Mol. Biol.* 1990. Vol. 38. P. 37–89.
45. Lingrel J.B. Na,K-ATPase: isoform structure, function, and expression // *J. Bioenerg. Biomembr.* 1992. Vol. 24. P. 263–270.
46. Lingrel J.B., Kuntzweiler T. Na⁺,K⁽⁺⁾-ATPase // *J. Biol. Chem.* 1994. Vol. 5. № 269–231. P. 19659–19662.
47. Lopatin D.A., Ailamazian E.K., Dmitrieva R.I. et al. Circulating bufodienolide and cardenolide sodium pump inhibitors in preeclampsia // *J. Hypertens.* 1999. Vol. 17. P. 1179–1187.
48. Martin-Vasallo P., Dackowski W., Emanuel J.R., Levenson R. Identification of a putative isoform of the Na,K-ATPase beta subunit. Primary structure and tissue-specific expression // *J. Biol. Chem.* 1989. Vol. 264. P. 4613–4618.
49. McDonough A.A., Geering K., Farley R.A. The sodium pump needs its beta subunit // *FASEB.* 1990. Vol. 4. P. 1598–1605.
50. Nhamburo P.T., Salafsky B.P., Tabakoff B., Hoffman P.L. Effects of ethanol on ouabain inhibition of mouse brain (Na⁺,K⁺)ATPase activity // *Biochem. Pharmacol.* 1987. Vol. 36. P. 2027–2033.
51. Priyadarshi A., Periyasamy S., Burke T.J. et al. Effects of reduction of renal mass on renal oxygen tension and erythropoietin production in the rat // *Kidney Int.* 2002. Vol. 61 № 2. P. 542–546.
52. Shull G.E., Greeb J., Lingrel J.B. Molecular cloning of three distinct forms of the Na⁺,K⁺-ATPase alpha-subunit from rat brain // *Biochemistry.* 1986. Vol. 25. P. 8125–8132.
53. Shull G.E., Schwartz A., Lingrel J.B. Amino-acid sequence of the catalytic subunit of the (Na⁺ + K⁺)ATPase deduced from a complementary DNA // *Nature.* 1985. Vol. 316. P. 691–695.
54. Shamraj O.I., Lingrel J.B. A putative fourth Na⁺,K⁽⁺⁾-ATPase alpha-subunit gene is expressed in testis. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994. Vol. 20. № 91–26. P. 12952–12956.
55. Sverdlov E. D., Monastyrskaya G. S., Broude N. E. et al. The family of human Na⁺,K⁺-ATPase genes. No less than five genes and/or pseudogenes related to the alpha-subunit // *FEBS Lett.* 1987. Vol. 217. P. 275–278.
56. Sweadner K.J. Isozymes of the Na⁺/K⁺-ATPase // *Biochim. Biophys. Acta.* 1989. Vol. 988. P. 185–220.
57. Weinberger M.H., Miller J.Z., Luft F.C. et al. Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance // *Hypertension.* 1986. Vol. 8. № 6. Pt. 2. P. II 127–134.
58. Weinberger M.H. Salt sensitivity of blood pressure in humans // *Hypertension.* 1996. Vol. 27. № 3. Pt. 2. P. 481–490.
59. Westerink B.H., Damsma G., de Vries J.B. Effect of ouabain applied by intrastriatal microdialysis on the in vivo release of dopamine, acetylcholine, and amino acids in the brain of conscious rats // *J. Neurochem.* 1989. Vol. 52. P. 705–712.

Представлена академиком РАМН Ю. Д. Игнатовым