

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

НЕТРАДИЦИОННЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ МЕХАНИЗМА СПЕЦИФИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НООТРОПНЫХ СРЕДСТВ

Э. Б. Арушанян¹

Известно, что поражения мозга, которые служат основными мишенями для действия ноотропных средств, сопряжены с первичными расстройствами окислительного, энергетического и белкового метаболизма нервных клеток. В силу этого при трактовке механизма их клеточного действия главный акцент, естественно, делается на способность веществ устранять такого рода нарушения [6 – 8, 23]. Между тем когнитивные расстройства при церебральной ишемии (черепно-мозговая травма, инсульт, атеросклероз мозговых сосудов), нейродегенеративные заболевания (болезни Альцгеймера, Паркинсона), нейроинтоксикации неизбежно сопряжены с гибелью нейронов. Отсюда не менее важной, чем общепринятый подход к трактовке терапевтических возможностей ноотропов, является наметившаяся в последнее время тенденция детальнее оценивать их влияние на регенеративные процессы в нервной ткани. Этому в значительной мере способствовало открытие нового класса пептидов, активно участвующих в нейрогенезе (так называемых нейротрофических ростовых факторов или нейротрофинов), расшифровка механизмов программируемой смерти клеток – апоптоза, а также расширение представлений о природе взаимодействия нервной и иммунной систем и его месте в генезе некоторых форм церебральной патологии. На указанных аспектах фармакологии ноотропных средств (НС) и сконцентрирован материал настоящего обзора.

Нейротрофические ростовые факторы (НРФ)

Они представляют собой целое семейство полипептидов, синтезирующихся в большинстве церебральных структур в виде небольших основных белков (не более 118 аминокислот), которые проявляют свои эффекты в месте выделения. НРФ принадлежат к физиологически значимым полипептидам, регулирующим рост и дифференцировку нейронов и обеспечивающим их функциональную устойчивость. В зрелом мозге НРФ осуществляют успешную защиту весьма ранних клеточных элементов от повреждения. Им принадлежит особая роль в защите и восстановлении нейрональных структур при любых (токсическая, ишемическая, травматическая) формах агрессии.

У НРФ показана уникальная способность стимулировать рост аксонов в направлении клеточных мише-

ней, ветвление дендритов и образование их шипикового аппарата, участвовать в механизмах нейрогенеза. НРФ активно регулируют синаптическую передачу, в том числе на пресинаптическом уровне, вмешиваясь в синтез медиаторов и их секрецию, благодаря чему они прямо вовлечены в формирование новых полисинаптических связей. Наконец, следует иметь в виду, что ростовые факторы непосредственно участвуют в контроле за процессами апоптоза.

Кроме открытого первым фактора роста нервов (nerve growth factor — NGF), к этому семейству принадлежат нейротрофический фактор, выделенный из мозга (brain-derived neurotrophic factor — BDNF), нейротрофин-3 и нейротрофин-4/5 (NT-3 и NT-4/5), щелочной фактор роста из фибробластов (FGF) и др. Многие из них синтезируются астроцитами, хотя в этом могут участвовать и другие классы глиальных клеток.

Эффекты НРФ реализуются через специфические тирозинкиназные рецепторы различных типов (Trk A, B, C), встроенные в постсинаптическую мембрану нейронов и широко представленные в наиболее функционально пластичных зонах мозга (кора больших полушарий, гиппокамп) [5, 21].

Судя по результатам поведенческих экспериментов, НРФ участвуют в быстрых морфологических и метаболических перестройках различных центральных нейронов при необходимости их функциональной мобилизации. В разные сроки обучения крыс избегательному навыку показано, например, возрастание уровня мРНК и BDNF в зубчатой извилине гиппокампа. Экспрессия мРНК для BDNF растет также исключительно в данном образовании, но не других структурах мозга, при обучении животных в водном лабиринте Морриса. У мышей с генетической недостаточностью BDNF обнаружены нарушения в пищевом поведении и локомоции, которые временно устранялись при его внутримозговом введении. Прямая инъекция антисыворотки BDNF в зубчатую извилину до консолидации памятного следа заметно ухудшала выполнение условнорефлекторной задачи [65, 66, 71].

Вовлечение НРФ в организацию поведения и когнитивные процессы может осуществляться посредством различных механизмов. Во взрослом мозге НРФ вмешиваются в функциональную активность нейронов как на пре-, так и постсинаптическом уровне, причем, очевидно, не столько прямо, сколько через изменение нейромедиаторных механизмов. Учитывая особую

¹ Кафедра фармакологии Ставропольской медицинской академии, Ставрополь, 355017, ул. Мира, 310.

значимость для организации познавательных процессов холинергической передачи, в первую очередь интересно определить влияние НРФ именно на ее состояние. Действительно, как оказалось у BDNF, например, обнаружены сильные холиномиметические свойства. Срезы базального ядра Мейнерта с его холинергическими нейронами быстро дегенерировали в среде, бедной этим НРФ. Добавление BDNF, NGF, NT-3 в инкубационную среду, содержащую культуру нейронов из основания переднего мозга эмбрионов крыс, вызывало повышение уровня в клетках ацетилхолина, возрастание активности холинацетилтрансферазы. В электрофизиологических опытах NGF облегчал холинергическую передачу от клеток базального ядра, снижая порог и повышая вероятность возникновения холинергических ВПСП. С другой стороны, через церебральные Н-холинорецепторы, вероятно, осуществляется регуляция выработки генов, ответственных за продукцию НРФ [28, 31, 32, 62].

Таким образом, существуют экспериментальные доказательства вовлечения НРФ в формирование сложных поведенческих актов, памяти и обучения. Их непосредственное участие в нейрогенеративных явлениях и функции нейромедиаторов позволяет считать, что наравне с последними они несут прямую ответственность за адекватную организацию когнитивных процессов, выполняя, очевидно, важную защитную функцию при различных патологических состояниях.

В самом деле, прогрессивное ухудшение церебрального кровообращения, черепно-мозговая травма, инсульт неизменно сопровождаются в качестве защитной меры повышением выработки НРФ и усилением экспрессии их рецепторов. Инициация восстановительных процессов с участием НРФ происходит посредством широкого вовлечения астроцитов, и тем энергичнее, чем ближе они располагаются к очагу поражения. Аналогичным образом глиальные элементы пытаются противостоять нейродегенерации, сопутствующей болезни Альцгеймера, сенильной деменции или паркинсонизму. Наличие у НРФ существенных возможностей в борьбе с подобными заболеваниями подтверждает целый ряд экспериментальных наблюдений.

Моделирование гипоксического состояния в культуре кортикальных нейронов крысы характеризуется прогрессивной гибелью клеток. Введение в инкубационную среду NGF ослабляло повреждающее действие гипоксии, подавляя образование продуктов перекисного окисления липидов и повышая активность антиоксидативных ферментов. Аналогичная защита показана и на культивируемых срезах гиппокампа, когда хроническое применение NT-3 или NT-4/5 усиливало регенерацию аксонов с одновременным увеличением спонтанной ритмики и амплитуды ВПСП и ТПСП в пирамидных нейронах поля СА3 [92, 99].

Известно, что в основе болезни Паркинсона лежит дегенерация восходящих нигростриатных дофаминер-

гических нейронов. Если у мышей моделировали подобную патологию введением в полосатое тело тетрагидроакридина, что вызывало перерождение в ядре содержащих тирозингидроксилазу волокон, то повторная местная аппликация глиального нейростового фактора (GDNF) способствовала восстановлению таких волокон с одновременным повышением уровня стриатного дофамина. BDNF, NT-3, GDNF *in vitro* и *in vivo* ослабляли цитотоксическое действие канината на клеточные элементы полосатого тела.

Если на моделях различных форм церебральной патологии обнаруживаются нейропротективные свойства НРФ, то понижение их содержания в мозге, должно быть чревато опасностью развития нейродегенеративных процессов. Действительно, у трансгенных мышей, лишенных NGF, отмечены морфологические нарушения, напоминающие болезнь Альцгеймера у людей. Эти сдвиги, которые авторы объясняют экспрессией антител к данному НРФ, ослаблялись в случае его длительного интраназального введения животным [36].

Если опираться на приведенные сведения, то становится понятным, откуда происходит способность НТ успешно ликвидировать экспериментально вызванные когнитивные расстройства. Так, повреждение свода у крыс провоцировало резкое ухудшение пространственной памяти в водном лабиринте Морриса, тогда как внутрижелудочковые инъекции NGF существенно ослабляли такого рода антероградную амнезию. BDNF при внутримозговом введении восстанавливал память у крыс, нарушенную азиридином, увеличивал содержание холинацетилтрансферазы в перегородке, вместе с тем не влияя на нормальных животных. Когда применялся через нос, антиамнестически действовал и глиальный пептид (ADNF) [50, 55, 103].

Исходя из представленных фактов, напрашивается вывод о возможности использования НРФ с лечебной целью. Надо сказать, что подобную идею уже давно первым высказал Levi-Montalcini [68], вскоре после обнаружения у НРФ нейропротективной активности. Позднее к этой же мысли исследователи обращались неоднократно, полагая целесообразным поиск новых высокоэффективных средств, прежде всего для терапии нейродегенеративных заболеваний, среди полипептидных нейростовых факторов [13, 42, 70, 104]. К сожалению, при всей очевидности указанной идеи до сих пор дело далеко не продвинулось, и клиницисты по-прежнему не располагают препаратами НРФ из-за их низкой стабильности и плохой проходимости через гематоэнцефалический барьер.

Однако остаются ли НРФ в стороне от специфической активности ноотропов или все-таки берут на себя часть ответственности за нее? Анализ экспериментального материала, действительно, позволяет говорить об их прямой заинтересованности в лекарственном эффекте. Убедительные доказательства того получены на примере ноотропов различных классов.

Так, на культуре клеток феохромоцитомы РС-12 нефирацетам обнаруживал способность успешно стимулировать рост отростков клеток и одновременно в тех же условиях активировать влияние NGF на процессы нейритогенеза. Другое пирролидоновое производное левирацетам при добавлении к культуре астроцитов, выделенных из новой коры крыс, уже в низкой концентрации облегчал экспрессию BDNF [37, 82]. Такого рода сведения, представленные для рацетамов, дают основание предполагать, что эффект лекарственных веществ в отношении нейродегенеративных процессов, их нейропротекция, по крайней мере частично, могут осуществляться через повышение выработки нейроростовых факторов. С подобным предположением согласуются результаты изучения и других ноотропов.

В частности, вазоактивный ницерголин существенно ослабляет гибель холинергических нейронов переднего мозга, обусловленную колхицином. Введение последнего крысам усиливало дегенерацию клеток наряду со снижением уровня мРНК холинацетилтрансферазы. Защитному действию ницерголина сопутствовало повышение содержания NGF и BDNF с восстановлением активности фермента. Интересно, что препарат способствовал росту уровня NGF во фронтальной коре только старых, но не молодых животных [54, 79].

Новый антиамнестический и противосудорожный агент рилузол с четкими нейропротективными свойствами, вызывал подъем экспрессии BDNF в гранулярных клетках-предшественниках поля СА3 гиппокампа, параллельно ослабляя нарушения памяти у крыс. В то же время внутрижелудочковое введение специфических для BDNF антител ограничивало активность рилузола. Если же его добавляли к культуре астроцитов мышей, он заметно усиливал синтез NGF, BDNF, GDNF [64, 75].

Препарат АКТГ семакс также облегчал генную экспрессию NGF и BDNF в глиальных клетках основания переднего мозга новорожденных крыс. Аналогичное действие оказывал на синтез NGF в культуре астроцитов дериват ксантина пропентофиллин. Видимо, по этой причине его повторное введение внутрь крысам ликвидировало нарушения памяти и обучения, обусловленные инъекциями в перегородку антител к NGF [80, 93].

Но, пожалуй, самую прямую зависимость ноотропной активности от лечебных возможностей НТ следует искать в действии церебролизина, который представляет собой смесь низкомолекулярных олигопептидов. Как полагают, он по-существу является комплексом нейротрофиноподобных факторов [12]. В такой роли церебролизин обеспечивает удлинение аксонов и рост нейритов в культуре тканей из различных частей мозга. К тому же у него описано еще одно любопытное свойство: предполагается, что усиление веществом нейритогенеза в ряде случаев вполне может быть

следствием не стимуляции выработки НРФ, а напротив, результатом ослабления негативного влияния на этот процесс ингибиторного НРФ — фактора роста фибробластов [59, 100].

Представленные факты не оставляют сомнений в участии НРФ в действии ноотропных средств, в какой-то мере, видимо, определяющем их терапевтические свойства, в первую очередь при лечении нейродегенеративных заболеваний. Вместе с тем вполне возможно, что НРФ вносят определенный вклад в происхождение психостимулирующей активности ноотропов. По крайней мере проведенный нами ранее анализ литературного материала свидетельствует о способности таких психомоторных стимуляторов как амфетамин и кофеин при регулярном, но не однократном, использовании усиливать экспрессию различных ростовых факторов [2].

Апоптоз

Под апоптозом понимают генетически запрограммированную смерть (“самоубийство”) клеточных структур разного типа, в том числе и церебральных нейронов. С общебиологических позиций он представляется естественным биохимическим механизмом, направленным на поддержание клеточного состава тканей на определенном качественном уровне путем ликвидации ставших функционально ненужными или вредными морфологических элементов. При всей его очевидной необходимости для нормальной деятельности здорового организма апоптоз должен находиться в строго определенных границах. В противном случае его чрезмерная активация либо ограничение грозят развитием патологии. И потому каскаду запускающих апоптоз факторов противостоят антиапоптотические процессы [12, 16, 27].

Для понимания природы когнитивных нарушений и разработки методов борьбы с ними надо учитывать, что биохимические и морфологические признаки усиления апоптоза регулярно выявляются при многих нейродегенеративных заболеваниях (болезни Альцгеймера, Паркинсона, Гентингтона, рассеянный склероз), церебральной ишемии различной этиологии, инсульте, черепно-мозговой травме. В то же время неадекватное сдерживание апоптоза ведет к развитию опухолей мозга. Все это превращает апоптоз в важную мишень для направленного лекарственного вмешательства, в том числе с помощью ноотропных средств.

Следует отметить, что апоптоз складывается из двух этапов – начального, обратимого, когда еще можно остановить процесс и есть еще возможность и время для фармакологического воздействия. Вслед за этим апоптоз переходит в необратимую стадию, завершающуюся фрагментацией молекул ДНК, появлением признаков дезинтеграции клетки и утилизацией ее частей с помощью макрофагов.

С позиции клиницистов, разумеется, необходимо представлять биохимическую последовательность явлений, лежащих в основе апоптоза и те факторы, кото-

рые благоприятствуют чрезмерному запуску процесса клеточной деградации и в особенности его ослаблению. Причин, способных модулировать апоптоз, достаточно много, и они могут определяться прямым воздействием на геном нейрона и внутриклеточный метаболизм, а также зависеть от внешних влияний, включая медиаторы, нейротоксины, гормоны. Согласно современным представлениям, существует некая последовательность развития апоптического процесса, начало которому дают нарушения функции митохондрий.

Возникающие расстройства энергетического обеспечения нервных клеток, безусловно, служат триггерным механизмом апоптоза. Опосредованно в этом участвует NO, включающий образование супероксидантных радикалов. Острая ишемия, гипоксия потенцируют апоптоз, в том числе за счет ослабления защитной роли олигодендроцитов и усиления токсических свойств бета-амилоидного белка. Образование активных форм кислорода, обуславливающее повышенный синтез провоспалительных цитокинов, а также усиленная выработка возбуждающих аминокислот - все это еще больше усугубляет начавшийся процесс [12, 43, 47].

Помимо перечисленных, существуют и другие моменты, явно способствующие апоптозу. Среди них — синтез специфических проапоптических белков и нейротрофинов. При нейродегенеративных заболеваниях (болезнь Альцгеймера, паркинсонизм) обнаружена повышенная экспрессия белков — стимуляторов апоптоза — Bax, Bad, APO-1, гипоксического белка-альфа и др., которым, кстати, противостоят пептиды с обратной, антиапоптической функцией — Bel, Bel-x. Сходным образом обстоит ситуация с нейроростовыми факторами, часть из которых, подобно фактору некроза опухолей (TNF), запускает апоптоз, а другие (BDNF, NGF) ему противодействуют [45, 49, 109]. Интересно, что нейротоксический эффект алкоголя при хроническом введении может отчасти определяться торможением индукции НРФ второго типа [33].

На заключительном этапе апоптоза, когда он становится необратимым, ведущую роль начинает играть целое семейство ферментов из числа I бета-интерлейкинконвертирующих протеаз, называемых каспазами. Их выраженная активация, наблюдаемая при травмах мозга, болезни Альцгеймера, ведет к расщеплению ядерного матрикса, дестабилизации структуры хроматина, распаду ДНК и окончательной гибели клеток [34, 48].

Наряду с описанными явлениями существуют и естественные механизмы предупреждения чрезмерного, превращающегося в патогенетическое звено болезни апоптоза. Как и провоцирующих факторов, их, очевидно, несколько. Констатируя это, следует особо выделить холинергические механизмы. В культуре клеток коры и гиппокампа новорожденных крыс дефицит холина, например, запускает распространенный апоптоз

с понижением уровня фосфохолина и фосфатидилхолина в нейрональных мембранах. Если инъекции холина улучшали пространственную память у крыс в лабиринте, то недостаток прекурсора ацетилхолина вызывал ее нарушение. Антихолинэстеразный препарат такрин отчетливо ослаблял вызванный ишемией апоптоз в первичной культуре астроцитов мышей и тормозил экспрессию проапоптических генов [102, 106, 108].

Изучены и другие естественные способы противодействия апоптозу. К их числу принадлежат антиапоптотные НРФ. Так, аппликация на поверхность коры крыс глиального нейротрофического фактора (GDNF) ослабляла гибель клеток в зоне “полутени” ишемического поражения при окклюзии средней мозговой артерии. К защитному эффекту приводит и вмешательство в функцию возбуждающих аминокислот. Если NMDA предотвращал апоптическую смерть пирамидных нейронов в зонах CA1 и CA3 гиппокампа крыс, то неселективный блокатор NMDA рецепторов дизоципин ослаблял такую нейропротекцию. Последней способствуют и агонисты аденозиновых рецепторов типа A1 за счет гиперполяризации мембран нейронов [83, 97].

Весьма перспективным представляется понимание гормональной защиты от апоптоза. Подобными свойствами обладают, в частности, эстрогенные гормоны яичников. Среди прочего у них найдена способность ограничивать токсическое влияние на кортикальные нейроны бета-амилоидного белка за счет активации протеинкиназы C, играющей ключевую роль в апоптозе. Повторное введение эстрадиола в культуру клеток гиппокампа и перегородки отчетливо предупреждало их апоптическую гибель [38, 58]. В системе такого рода нейропротекции все чаще внимание исследователей привлекает гормон мозговой железы эпифиза мелатонин, активно заинтересованный в защите мозга от любых неблагоприятных, в том числе возрастных, факторов [1, 90]. Его влияние на процессы апоптоза может определяться ограничением цитотоксических свойств возбуждающих аминокислот (глутамата, аспарата), предупреждением фрагментации ДНК гиппокампальных нейронов в зоне ишемии и ослаблением индуцированной амилоидом дегенерации клеток при болезни Альцгеймера [57, 73, 85].

Таким образом, расшифровка природы “запрограммированной смерти” нервных клеток - апоптоза и естественных путей его ограничения открывает новые перспективы для терапии тяжелых форм церебральной патологии, в том числе сопровождающихся когнитивными расстройствами. В этой связи важно определить участвует ли его ограничение в специфической активности ноотропных средств?

Если учесть, что апоптоз запускают и поддерживают те же процессы, которые служат мишенью для их действия, то в этом априори вряд ли можно сомневаться. В самом деле, спектр поливалентной активности

препаратов включает борьбу с последствиями окислительного стресса, гиперактивностью возбуждающих медиаторных аминокислот, мобилизацию нейроростовых факторов и т.д. Вот почему современные исследователи резонно ставят вопрос о необходимости противодействия апоптозу за счет поиска его эффективных регуляторов и включение этого подхода в комплексную терапию ишемических и нейродегенеративных поражений головного мозга [35, 41, 63].

Накопленные факторы подтверждают целесообразность подобной позиции. Так, обладающее выраженными ноотропными свойствами эндогенное соединение цитиколин параллельно снижению числа апоптотических нейронов в зубчатой извилине гиппокампа крыс усиливал синтез фосфолипидов и ацетилхолина в мозге, ослабляя нейротоксическую активность бета-амилоидного пептида. И все это хорошо коррелировало с его антиамнестическим действием на модели пассивного избегательного рефлекса [30].

Точно также значительные антиапоптотические свойства демонстрирует церебролизин, способный вмешиваться на самых разных этапах нейродеструктивного процесса. Наряду с антиоксидантным эффектом он обеспечивает нейропротекцию на модели каинатной цитотоксичности, повышение уровня синаптофизина как специфического маркера функции пресинаптических окончаний, снижает активацию микроглиальных элементов, наконец, ведет себя в роли типичного нейротрофического фактора. В итоге, по мнению некоторых исследователей, терапевтические достоинства церебролизина едва ли не целиком определяются коррекцией нейроапоптоза в подверженных разрушению тканях мозга [12, 29, 56].

На явное ограничение апоптоза направлено действие и некоторых производных пирролидона. Нефирацетам успешно тормозил смерть изолированных кортикальных нейронов мышинных эмбрионов, увеличивая срок их переживания в неблагоприятных условиях. Гибель нейронов определялась апоптозом, поскольку этому сопутствовала конденсация и фрагментация ядерного аппарата. Любопытно, что антиапоптотический эффект ноотропа не воспроизводился после добавления в среду блокаторов кальциевых каналов (нифедипина или верапамила). Как полагают авторы, антиамнестические свойства нефирацетама в значительной мере обусловлены ограничением апоптоза [51].

Анирацетам, нефирацетам, винпоцетин защищали астроциты крыс в культуре ткани от ишемического повреждения, стимулировавшего апоптоз. Их внесение в инкубационную среду резко снижало число апоптотических клеток, что совпадало с мобилизацией митохондриальных функций, накоплением внутриклеточных макроэргических соединений. Указанные сведения представлены в работах Gabryel и соавт. [52, 53], которым удалось также обнаружить, на наш взгляд, чрезвычайно важное явление. Как оказалось, выраженность нейропротекторного действия традиционных

ноотропных средств зависит от торможения активности каспаз, в частности, каспазы-3, контролирующей заключительную стадию апоптоза.

Следовательно, в происхождении усиления когнитивных процессов, которое в значительной мере определяется нейропротекторными свойствами ноотропов, существенное место должно быть уделено фармакологической регуляции апоптоза. И один из потенциально перспективных путей для воздействия на его выраженность, вероятно, может заключаться в подавлении ферментативной активности каспаз.

Иммунологические механизмы

В настоящее время не вызывает сомнений чрезвычайно тесное взаимодействие нервной и иммунной систем, позволяющее говорить о существовании единого нейроиммунотропного механизма. При этом иммунологические факторы оказываются прямо заинтересованы в организации нормальной и патологической измененной деятельности мозга, в том числе когнитивного характера.

Согласно многочисленным данным, влияние иммунокомпетентных клеток на работу мозга осуществляется посредством медиаторов иммунной системы — цитокинов. Реагирующие на них специфические цитокиновые рецепторы показаны в различных церебральных образованиях, но наиболее значительна их плотность в новой коре, большей части гиппокампа, мозжечке, т.е. высокопластичных структурах, связанных с организацией адаптивного поведения и когнитивных процессов. Такие рецепторы предназначены не столько для цитокинов, образующихся на периферии и так или иначе проникающих в мозг, сколько для этих соединений, секретлируемых на месте, ибо нейроны перечисленных образований располагают аппаратами для их синтеза и экспрессии соответствующих рецепторов [18].

Стимулирующее действие на поведение оказывают различные цитокины в случае не только внутрицеребрального, но и системного применения. Например, инъекции реоферона (препарат альфа-интерферона) мышам оживляли спонтанную двигательную активность даже значительнее, чем психомоторный стимулятор сиднокарб [17]. Интерлейкин-6 способен устранять амнезию, вызываемую скополамином, а его внутригиппокампальные инъекции существенно укорачивали латентный период рефлекса пассивного избегания у крыс [72]. Интересно, что у генетических линий мышей, лишенных гена интерлейкина-2, резко ослаблены память и пространственное обучение в водном лабиринте [86]. Наконец, нельзя не упомянуть о наблюдениях, по которым между латентностью пассивно-оборонительного избегательного ответа у крыс и иммунологической реактивностью, если судить по уровню антителообразования, найдена четкая обратно-пропорциональная зависимость [39].

Функциональная роль иммунологических факторов в нормальной мозговой деятельности обеспечивается разными путями. Во-первых, отдельные цитокины (интерлейкин-1 бета, интерлейкин-6, интерфероны) участвуют в дифференцировке нейронов развивающегося мозга и нейропротекции клеток у зрелых животных, в том числе за счет стимуляции выработки белков с нейротрофическими свойствами [44, 87]. Во-вторых, интерлейкины способны контролировать синаптическую передачу, регулируя выход медиаторов (норадреналина, серотонина, ГАМК) и эффективность их рецепторов, особенно в структурах, где цитокиновый синтез протекает наиболее интенсивно [84, 110]. Интерлейкин-1 облегчает так же дифференцировку стволовых клеток из субэпидемальной зоны мозга в дофамин-содержащие нейроны, тогда как у альфа-интерферона показано сенсibiliзирующее влияние на опиатные рецепторы [24, 88]. Подобные факты дают право исследователям порой вполне уверенно причислять цитокины, вроде интерлейкина-2 или альфа-интерферона, к типичным нейромодуляторам [40, 79].

Наряду с представленными физиологическими данными, есть достаточно аргументов в пользу того, что нарушения в иммунной системе отрицательно сказывается на познавательной деятельности мозга. Как справедливо полагает Г. Н. Крыжановский [19], иммунный дефект можно найти при всех формах неврологических и психических заболеваниях. И рассматривать эту проблему, по нашему мнению, следует с двух сторон: с одной, поражение клеток центральной нервной системы провоцирует иммунную патологию, усугубляющую психоневрологические нарушения, с другой, первичные расстройства иммунной регуляции на периферии вторично могут обуславливать поломку мозговых функций.

Если обсуждать первый аспект данной проблемы, то главный акцент необходимо сделать на те формы церебральной патологии, для которых особенно свойственно ухудшение познавательной деятельности. Речь идет о нейродегенеративных болезнях мозга, черепно-мозговой травме, цереброваскулярных нарушениях, возрастных заболеваниях, т.е. всем тем, что служит объектом фармакотерапии ноотропными средствами.

Наличие иммунологического дефекта при заболеваниях мозга, которые сопровождаются дегенерацией центральных нейронов (болезни Альцгеймера, Паркинсона, Гентингтона, рассеянный склероз и др.), — давно и хорошо аргументированное положение. Практически всегда существует прямая связь между тяжестью иммунных нарушений и глубиной деменции [15, 25]. Сходным образом течение черепно-мозговой травмы и обусловленного ею ухудшения мозгового кровообращения во многом зависят от сенсibiliзации организма к мозгоспецифическим антигенам. Предложена гипотеза, по которой причиной травматической болезни в виде прогредиентного изменения по-

следствий травмы и сопутствующего воспаления служит необычайная выраженность иммунного ответа [9, 105]. Ишемический инсульт, артериальная гипертензия, ухудшение церебральной гемодинамики атеросклеротического происхождения также сопровождаются ростом аутоантител, в том числе к некоторым видам медиаторных рецепторов, усилением апоптоза [10, 76].

Все это позволяет считать, что иммунологические нарушения служат патогенетическим звеном ряда психоневрологических заболеваний, сопровождаемых ухудшением познавательной деятельности. Вместе с тем последняя может страдать и вторично из-за первоначально возникшей иммунной патологии периферического происхождения (бактериальные инфекции, аутоиммунные заболевания опорно-двигательного аппарата и др.). Какие же механизмы могут лежать в основе прямой либо опосредованной дезорганизации высшей нервной деятельности, включая расстройства памяти и обучения?

Провоспалительные цитокины (интерлейкин-1 бета, интерлейкин-6, TNF и некоторые другие), независимо от происхождения способны непосредственно запускать нейродегенерацию и нарушение синаптической передачи, особенно в случае ишемических и токсических поражений. О специфичности подобных сдвигов свидетельствует возможность их устранения антагонистами соответствующих рецепторов, противовоспалительными цитокинами и глюкокортикоидами [91]. В ответ на системное или внутримозговое введение интерлейкина-1 бета одновременно с нарушением пищевого и социального поведения животных менялся уровень синаптических передатчиков (моноаминов) в гипоталамусе, а липополисахарид усиливал метаболизм серотонина и дофамина в новой коре и гиппокампе через мобилизацию интерлейкиновых рецепторов. Кстати, данный антиген заметно повышал экспрессию мРНК для интерлейкина-1 бета и TNF в различных мозговых структурах [18, 46].

У ключевых провоспалительных цитокинов показана способность угнетать микросомальное окисление, увеличивая содержание свободных радикалов. Продукция интерлейкинов и их рецепторов не просто повышается в мозге при болезни Альцгеймера, но особенно растет в гиппокампе. Повторные инъекции крысам аутоантител, полученных из крови таких больных, снижали гиппокампальное содержание ацетилхолина, обуславливая дисфункцию холинергических механизмов, которая столь характерна для данного заболевания [26, 61, 89]. Об особой роли гиппокампа в действии цитокинов на мозг говорит и тот факт, что добавление в среду, содержащую его срезы, интерлейкина-2 дозозависимо угнетало там кратковременную и долговременную посттетаническую потенцию [99].

Исходя из вышеизложенного, возникает естественный вопрос: можно ли воспользоваться иммунным пу-

тем для борьбы с когнитивными нарушениями, в том числе посредством ноотропных препаратов? Априори ответ на него должен быть положительным, и это совпадает с рекомендациями некоторых авторов о целесообразности включения иммуноотропных средств в практику комплексной терапии болезни Альцгеймера либо последствий черепно-мозговой травмы [22, 60]. Однако предпринимавшиеся в прошлом попытки их лечения посредством однозначных иммунодепрессивных или иммуностимулирующих подходов оказывались малорезультативными, коль скоро иммунная система располагает механизмами противоположно меняющимися один и тот же процесс (например, Th-1 и Th-2 лимфоциты, про- и противовоспалительные цитокины и т.п.).

В этой связи наиболее перспективным оказывается, очевидно, иммуномодуляторный подход, позволяющий иммунной системе самой вносить коррективы в собственную деятельность с учетом складывающихся обстоятельств. На подобном принципе скорее всего базируются терапевтические возможности иммуномодуляторов, объединяемых под названием цитомедины, которые являются полипептидными вытяжками из различных тканей животных.

К числу наиболее известных цитомединов принадлежат тималин (действующие начала тимуса), эпиталамин (пептиды эпифиза), кортексин (комплекс соединений из серого вещества конечного мозга). После их системного введения улучшались показатели обучаемости в эксперименте и у детей с задержкой умственного развития, возрастала внимание и вербальная память у пациентов с болезнью Альцгеймера, рассеянным склерозом или черепно-мозговыми травмами. Они хорошо зарекомендовали себя у пожилых людей, повышая умственную и физическую работоспособность. Подобная оптимизация психической деятельности совпадала с нормализацией электрической активности мозга, иммунологических показателей, соматического статуса людей [3, 11, 20].

Если собственно иммуноотропные средства обладают столь явным терапевтическим потенциалом при когнитивных расстройствах, то наличие иммунологического компонента априори правомерно ожидать и у самих ноотропов. Хотя данный вопрос в настоящее время нельзя считать по-настоящему разработанным, имеющиеся факты делают его постановку вполне актуальной. В частности, показано, что они вмешиваются как в систему “иммунного надзора” непосредственно в мозге, так и модулируют состояние иммунных механизмов на периферии.

В опытах *in vivo* и на культуре клеток мозга *in vitro* у церебролизина, например, выявлено защитное действие на микроглиальные элементы, что предупреждало их активацию различными антигенами, в том числе липополисахаридом, и последующую продукцию провоспалительных цитокинов. Напротив, выработка нейросторостовых факторов заметно усиливалось. В гомоге-

натах мозга крыс у вазодилататора ницерголина установлено нормализующее влияние на функцию нейтрофилов с ограничением свободнорадикальных процессов [29, 69, 98].

Ноотропные средства могут вмешиваться и в работу периферических органов иммунной системы. Пирацетам способен нормализовать функцию тимуса и в то же время ослаблял нарушения памяти у тимэктомированных животных [14, 96]. Системное введение этого ноотропа понижало в селезенке количество антителпродуцирующих спленоцитов, ингибируя дифференцировку В-лимфоцитов. С другой стороны, выступая в роли иммуномодулятора, он повышал число лейкоцитов и малых лимфоцитов в плазме крови крыс, восстанавливал фагоцитарную активность у тяжелых соматических больных. Добавление пирацетама к культуре полиморфноядерных клеток человека усиливало их метаболическую активность [77, 81, 101].

Наконец, нельзя пренебречь клиническими возможностями и естественного ноотропного агента - эпифизарного гормона мелатонина. Будучи сильным антиоксидантом и одновременно иммуномодулятором, мелатонин обеспечивает ликвидацию когнитивных нарушений, обусловленных ишемией мозга, нейроинтоксикацией у животных, а также возрастных мнестических расстройств у людей [4, 67, 94]. С лечебной целью гормон, вероятно, прямо показан в первую очередь для восстановления познавательных функций в случае десинхроноза, возникающего из-за поломки циркадианного периодизма (при расстройствах сна, сменной работе и др.).

Резюмируя представленные в настоящем обзоре сведения, надо констатировать, что вмешательство в судьбу нейротрофических факторов, процессы апоптоза и состояние иммунных механизмов должно, по-видимому, непременно включаться в спектр фармакологической активности ноотропных средств. В сочетании с другими моментами эти свойства будут, без сомнений, дополнительно обуславливать их способность ослаблять когнитивные расстройства при различных видах органической патологии головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Э. Б. Арушанян, *Усп. физиол. наук*, **27**(3), 31 – 50 (1996).
2. Э. Б. Арушанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **66**(2), 72 – 80 (2003).
3. Э. Б. Арушанян, Л. Г. Арушанян, И. А. Симонов, *Экспер. и клин. фармакол.*, **64**(4), 73 – 79 (2001).
4. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, *Экспер. и клин. фармакол.*, **65**(5), 73 – 80 (2002).
5. О. С. Виноградова, *Ж. высш. нервн. деят.* **50**(5), 743 – 774 (2000).
6. Т. А. Воронина, *Фармакология ноотропов*, Москва (1989), с. 8 – 19.
7. Т. А. Воронина, *Вестн. РАМЕ*, **9**, 27 – 34 (2000).
8. Т. А. Воронина, С. Б. Середин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **61**(4), 3 – 9 (1998).

9. И. В. Ганнушкина, *Ж. неврол. и психиат.*, **96**(10) 14 – 18 (1996).
10. М. М. Герасимов, Ю. В. Антипина, *Ж. неврол. и психиат.*, **103**(8), 48 – 52 (2003).
11. В. И. Головкин, Е. С. Анхимова, В. Г. Морозов и др., *Ж. невропатол. и психиат.*, **84**(2), 179 – 182 (1984).
12. О. А. Гомазков, *Ж. неврол. и психиат.*, **102**(7), 17 – 21 (2002).
13. И. В. Дамулин, *Ж. неврол. и психиат.*, **98**(12), 56 – 62 (1998).
14. Т. А. Девяткина, Е. М. Важничая, Р. В. Луценко, *Экспер. и клин. фармакол.*, **63**(4), 38 – 41 (2000).
15. В. А. Евсеев, О. И. Михайловская, *Ж. неврол. и психиат.*, **102**(5), 60 – 64 (2002).
16. Г. П. Жижина, *Клин. геронтол.*, **8**(4), 3 – 10 (2002).
17. Н. Н. Каркищенко, С. Ю. Пчелинцев, *Вестн. РАМН*, **10**, 18 – 19 (1999).
18. В. М. Клименко, О. Е. Зубарева, *Рос. физиол. ж.*, **85**(9 – 10), 1244 – 1251 (1999).
19. Г. Н. Крьюжановский, *Вестн. РАМН*, **4**, 18 – 20 (1999).
20. Б. И. Кузник, В. Г. Морозов, В. Х. Хавинсон, *Цитомедины*, Наука, С.-Петербург (1998).
21. А. А. Мокрушин, Л. И. Павлинова, *Усп. физиол. наук*, **32**(2), 16 – 28 (2001).
22. В. С. Мякотный, Н. З. Таланкина, Г. И. Боровкова, *Ж. неврол. и психиат.*, **102**(4), 61 – 65 (2002).
23. Р. У. Островская, *Экспер. и клин. фармакол.*, **66**(2), 32 – 37 (2003).
24. Л. Ф. Панченко, Т. Н. Алябьева, В. В. Малиновская, *Бюл. экспер. биол.*, **104**(7), 87 – 88 (1987).
25. И. С. Преображенская, В. Н. Чехонин, Н. Н. Яхно, *Ж. неврол. и психиат.*, **101**(5), 39 – 42 (2001).
26. С. В. Сибиряк, С. А. Сергеева, *Экспер. и клин. фармакол.*, **61**(5), 75 – 80 (1998).
27. В. П. Скулачев, *Биохимия*, **64**(12), 1679 – 1688 (1999).
28. D. S. Albeck, C. Backman, L. Veng, et al., *Eur. J. Neurosci.*, **11**(7), 2291 – 2304 (1999).
29. X. A. Alvarez, V. R. Lombardi, L. Fernandez-Novoa, et al., *J. Neural Transm.*, **59**, 281 – 292 (2000).
30. X. A. Alvarez, C. Sampedro, R. Lozano, et al., *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, **21**(8), 535 – 540 (1999).
31. D. S. Auld, F. Mennicken and J. C. Day, *J. Neurochem.*, **77**(1), 253 – 262 (2001).
32. N. Belluardo, G. Mudo and M. Blum, *Behav. Brain Res.*, **113**(1 – 2), 21 – 34 (2000).
33. S. V. Bhave, L. D. Snell and B. Tabakoff, *J. Neurochem.*, **75**(3), 1035 – 1044 (2000).
34. J. Bilsland and S. Harper, *Curr. Opin. Investig. Drugs*, **3**(12), 1745 – 1752 (2002).
35. R. Cacabelos, A. Alvarez, V. Lombardi, et al., *Drugs Today*, **36**(7), 415 – 499 (2000).
36. S. Capsoni, S. Giannotta and A. Cattaneo, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **99**(19), 12432 – 12437 (2002).
37. V. Cardile, A. Pavone, R. Gulino, et al., *Brain Res.*, **976**(2), 227 – 233 (2003).
38. M. Cordey, U. Gundimeda and R. Gopalakrishna, *J. Neurochem.*, **84**(6), 1340 – 1348 (2003).
39. G. Croiset and C. J. Heijnen, *Neuroendocrinology*, **51**(2), 156 – 161 (1990).
40. N. Dafny, *Brain Res. Rev.*, **26**(1), 1 – 15 (1998).
41. W. Danysz, *Export. Opin. Investig. Drugs*, **10**(5), 985 – 989 (2001).
42. G. Dechant and H. Neumann, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **513**, 303 – 334 (2002).
43. D. Dewar, S. M. Underhill and M. P. Goldberg, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **23**(3), 263 – 274 (2003).
44. A. Dobbertin, P. Schmid, J. Glowinski, et al., *J. Neurosci.*, **17**(14), 5303 – 5315 (1997).
45. J. Dorr, J. Bechmann, S. Waiszies, et al., *J. Neurosci.*, **22**(4), 209 (2002).
46. A. J. Dunn, *J. Pharmacol. and Exp. Therap.*, **261**(3), 964 – 969 (1992).
47. N. Egashira, K. Iwasaki, M. Ishibashi, et al., *Japan J. Pharmacol.*, **90**(4), 321 – 327 (2002).
48. B. A. Eldadah and A. J. Faden, *J. Neurotraum.*, **17**(10), 811 – 829 (2000).
49. J. Ferrer, R. Blancor and B. Cutillas, *Eur. Appl. Neurobiol.*, **26**(5), 424 – 433 (2000).
50. L. Francis-Turner, Valouskova, *Neurosci. Lett.*, **202**(3), 193 – 196 (1996).
51. R. Fujita, N. Takayama and H. Ueda, *Neurochem. Int.*, **40**(2), 139 – 143 (2002).
52. B. Gabryel, J. Adamczyk, M. Huraska, et al., *Neurotoxicol.*, **23**(3), 385 – 395 (2002).
53. B. Gabryel, M. Adamek, A. Pudelko, et al., *Neurotoxicol.*, **23**(1), 19 – 31 (2002).
54. L. Giardino, A. Giuliani, A. Battaglia, et al., *Neuroscience*, **109**(3), 487 – 497 (2002).
55. J. Gozes, E. Giladi and A. Pinhasov, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **293**(3), 1091 – 1098 (2000).
56. B. Gutmann, B. Hutter-Paier, G. Skofitsch, et al., *Neurotox. Res.*, **4**(1), 59 – 65 (2002).
57. C. Harms, M. Lautenschlager, A. Bergk, et al., *FASEB J.*, **14**, 1814 – 1824 (2000).
58. C. Harms, M. Lautenschlager, A. Bergk, et al., *J. Neurosci.*, **21**(8), 2600 – 2609 (2001).
59. M. Hartbauer, B. Hutter-Paier and M. Windisch, *J. Neural Transm.*, **108**(5), 581 – 592 (2001).
60. Z. S. Herman, *Pol. J. Pharmacol.*, **50**(6), 377 – 386.
61. M. Hull, S. Strauss, M. Berger, et al., *Behav. Brain Res.*, **78**(1), 37 – 41 (1996).
62. C. Humpel and C. Weis, *J. Neural Transm.*, **62**, 253 – 263 (2002).
63. M. V. Johnston, W. H. Trescher and A. Ishida, *Semin. Neonatol.*, **5**(1), 75 – 86 (2000).
64. R. Katoh-Semba, T. Asano, H. Ueda, et al., *FASEB J.*, **16**(10), 1328 – 1330 (2002).
65. S. G. Kernic, D. J. Liebl and L. F. Parada, *EMBO J.*, **19**(6), 1290 – 1300 (2000).
66. J. P. Kesslak, V. So, J. Choi, et al., *Behav. Neurosci.*, **112**(4), 101 – 119 (1998).
67. T. Kondoh, H. Uneyama and H. Nishino, *Life Sci.*, **72**(4 – 5), 583 – 590 (2002).
68. R. Levi-Montalcini, *EMBO J.*, **6**, 1145 – 1154 (1987).
69. V. R. Lombardi, M. Windisch and M. Garcia, *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, **21**(5), 331 – 338 (1999).
70. O. L. Lopez and J. T. Becker, *Rev. Neurol.*, **35**(9), 850 – 859 (2002).
71. J. L. Ma, H. L. Wang, H. C. Wu, et al., *J. Neurosci.*, **82**(4), 957 – 967 (1998).
72. T. C. Ma and X. Z. Zhu, *Arzneim.-Forsch.*, **50**(3), 227 – 231 (2000).
73. H. Manev, T. Uz, A. Kharlamov, et al., *Therapeutic Potential of Melatonin*, Basel, 1997.
74. M. T. Martin-Iverson, H. G. Todd and C. A. Altar, *J. Neurosci.*, **14**(3), 1262 – 1270 (1994).
75. J. Mizuta, M. Ohta, K. Ohta, et al., *Neurosci. Lett.*, **310**(2 – 3), 117 – 120 (2001).
76. Z. Nagy, L. Simon and Z. Bori, *Ideggyogy Sz.*, **53**(3 – 4), 73 – 85 (2002).
77. R. M. Nalbandian, M. Murayama and R. L. Henry, *din. Immunol Immunopathol.*, **28**(2), 155 – 169 (1983).

78. T. Nishio, N. Sunohara, S. Furukawa, et al., *Japan J. Pharmacol.*, **76**(3), 321 – 323 (1998).
79. G. Nistico and G. DeSarro, *Trends in Neurosci.*, **14**(4), 146 – 150 (1991).
80. A. Nitta, J. Ogihara, J. Onishi, et al., *Behav. Brain Res.*, **83**(1 – 2), 201 – 204 (1997).
81. Y. Nyagolov, E. Dyankov and T. Ganchev, *Acta Physiol. Pharmacol. Bulg.*, **19**(4), 97 – 100 (1993).
82. O. Odumeru, H. J. Murphy, A. W. CTConnell, et al., *Behav. Brain Res.*, **83**(1 – 2), 173 – 178 (1997).
83. H. Ogita, H. Okuda, Y. Yamamoto, et al., *J. Neurochem.*, **85**(5), 1336 – 1346 (2003).
84. D. L. Palazzolo and S. K. Quadri, *Life Sci.*, **47**(23), 2105 – 2109 (1990).
85. M. Papolla, P. Bozner, C. Soto, et al., *J. Biol. Chem.*, **273**, 7185 – 7188 (1998).
86. J. M. Petitto, R. R. McNamura, A. Fasolo, et al., *J. Neurosci. Res.*, **56**(4), 441 – 446 (1999).
87. A. F. Pimenta, V. Zhukareva, M. F. Barbe, et al., *Neuron*, **15**(2), 287 – 297 (1995).
88. E. D. Potter, L. D. Ling and P. M. Corvey, *Cell. Tiss. Res.*, **296**(2), 296 – 346 (1999).
89. P. Rada, G. P. Mark, M. P. Vitek, et al., *Brain Res.*, **550**(2), 287 – 290 (1991).
90. R. J. Reiter, in: *The Brain as an Endocrine Organ*, Vienna, Springer, 96 – 149 (1989).
91. N. J. Rothwell, *J. Physiol.*, **514**(1), 3 – 17 (1999).
92. L. Schwyzer, J. M. Mateos, M. Alegg, et al., *Eur. J. Neurosci.*, **16**(10), 1939 – 1948 (2002).
93. M. J. Shadrina, O. V. Dolotov, J. Grivennikov, et al., *Neurosci. Lett.*, **308**(2), 115 – 118 (2001).
94. M. Sharma and Y. K. Gupta, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **70**(2 – 3), 325 – 331 (2001).
95. N. R. Sims and M. F. Anderson, *Neurochem. Int.*, **40**(6), 511 – 526 (2002).
96. C. Song, B. Earley and B. E. Leonard, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **56**(4), 697 – 704 (1997).
97. T. W. Stone, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **513**, 249 – 280 (2002).
98. M. Tanaka, T. Yoshida and H. Okamoto, *Neurosci. Lett.*, **248**(1), 68 – 72 (1998).
99. V. Tancredi and C. Zona, *Eur. J. Neurosci.*, **2**(11), 973 (1990).
100. Y. Tatebayashi, M. H. Lee, L. Li, et al., *Acta Neuropathol.*, **105**(3), 225 – 232 (2003).
101. M. Tissot, G. Sarfati and M. Roch-Arveiller, *Biochem. Pharmacol.*, **57**(2), 163 – 170 (1999).
102. R. Wang, J. Zhou and X. C. Tang, *Brain Res. Mol. Brain Res.*, **107**(1), 1 – 8 (2002).
103. C. A. Willson and J. Hanin, *Neurosci. Lett.*, **229**(3), 149 – 152 (1997).
104. M. Windisch, *J. Neural Transm.*, **59**, 301 – 313 (2000).
105. C. Woicechowsky, R. Asadulach, D. Nestler, et al., *Nature Medicine*, **4**(7), 808 – 813 (1998).
106. D. C. Wu, X. Q. Xiao, A. K. Ng, et al., *Neurosci. Lett.*, **288**(2), 95 – 98 (2000).
107. J. F. Wu and J. T. Zhang, *Acta Pharmacol Sin.*, **20**(1), 47 – 51 (1999).
108. C. L. Yen, M. H. Mar, R. B. Meeker, et al., *FASEB J.*, **15**(10), 1704 – 1710 (2001).
109. R. Yu, L. Gao, S. Jiang, et al., *Clin. J. Traumatol.*, **4**(4), 218 – 221 (2001).
110. M. L. Zeise, S. Madamba and G. R. Siggins, *Regul. Peptides*, **39**(1), 1 – 7 (1992).

Поступила 11.11.03.

NONTRADITIONAL APPROACH TO MECHANISMS OF THE SPECIFIC ACTION OF NOOTROPES

E. B. Arushanyan

Pharmacology Department, Stavropol State Medical Academy, ul. Mira 310, Stavropol, 355024 Russia