

## ЭВОЛЮЦИЯ ПРОБЛЕМЫ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ

Р. У. Островская<sup>1</sup>

Анализируя черты личности В. В. Закусова как ученого, из всего их многообразия я бы выделила две, представляющиеся мне определяющими: тонкое чувство новизны, ее понимание, отсюда — долговечность последующих разработок, и умение сочетать “высокие” фундаментальные исследования с прикладными, соответствующими наиболее актуальным проблемам медицины. Не приводя многочисленных иллюстраций того, как исследования, начатые совместно с Василием Васильевичем около 40 лет назад, сохранили свою актуальность, я остановлюсь на одном направлении, которое сегодня определяется как “нейропротекция”.

В конце 50-х годов стали появляться публикации, свидетельствующие о наличии в нервной ткани  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и о ее роли как медиатора торможения. К началу 60-х исследованиями Е. Roberts было установлено, что один из членов цикла трикарбоновых кислот,  $\alpha$ -кетоглутарат может превращаться в метаболит, янтарную кислоту, через обходной путь, представляющий последовательность реакций: восстановительное аминирование кетоглутарата, ведущее к образованию глутамата, его декарбоксилирование в ГАМК, ведущее к образованию глутамата и полуальдегида янтарной кислоты (ПАЯК), который либо окисляется в янтарную кислоту, либо восстанавливается в  $\gamma$ -оксимасляную кислоту (ГОМК). Эта последовательность получила название “шунт ГАМК”, или “цикл Робертса”. Хотя были получены электрофизиологические доказательства тормозного эффекта ГАМК, ни эта аминокислота, ни другие члены шунта не рассматривались как потенциальные фармакологические средства. Первым исследователем, который изучил фармакологические свойства вводимых экзогенно ГОМК и ПАЯК, был Н. Laborit, который сообщил о их гипно-седативном эффекте. В дальнейшем стало ясно, что практическое применение ПАЯК невозможно ввиду его нестабильности, а перспектива использования ГОМК привлекла внимание исследователей. Особый интерес Василия Васильевича вызвало сообщение о том, что предварительное введение ГОМК кураризированным кроликам увеличивает срок сохранения электрической активности сердца при выключении дыхания [17]. Был осуществлен синтез натриевой соли ГОМК (оксипутирата натрия) и началось интенсивное исследование препарата в Институте фармакологии и на кафедре фармакологии I-го Медицинского института. Основным предметом исследований кафедры стал электрофизиологический анализ особенностей действия оксипутирата натрия в плане сравнения с традиционно-применяемыми средствами для наркоза. Изучение фармакологических свойств всех метаболитов “шунта ГАМК”, их производных, а также ингибиторов ферментов различных этапов шунта и создание оригинальных производных (синтезированных

Т. В. Протопоповой и Н. М. Цыбиной) с выраженной нейротропной и антигипоксической активностью определило основные задачи наших исследований [9]. Представлялось принципиально важным выяснить, служит ли ГОМК, как это утверждал Н. Laborit, поставщиком ГАМК, хорошо проникающей в мозг формой ее транспорта или эта молекула является веществом с собственной активностью. Не вдаваясь в подробности нашей системы доказательств, укажу лишь, что нами было впервые высказано положение, что ГОМК не имитирует эффекты ГАМК, а является веществом с собственным спектром нейротропной активности, принципиально отличным от такового для ГАМК. Эти данные, представленные нами на Советско-Итальянском Симпозиуме в докладе, названном “GABA and GABA — similar or dissimilar?”, в дальнейшем получили подтверждение в работах страбургской школы биохимиков, выявивших наличие в мозгу собственных рецепторов ГОМК и их специфического блокатора NCS-382 [22].

Кроме изучения спектра нейротропной активности, представлялось важным выявить спектр и механизмы антигипоксического эффекта ГОМК и осуществить его практическое использование. В то время особенно актуальной была проблема фармакологической защиты мозга от аноксии, возникающей в момент, когда для исправления того или иного порока структуры сердца оно временно отключалось от кровообращения. Операции в ту пору, когда в медицинскую практику еще не было введено искусственное кровообращение, проводились на “сухом сердце”; высокая чувствительность мозга к кислородному голоданию делала возможными только такие операции на сердце, длительность которых не превышала 2–3 мин. Изыскание средств, которые могли бы увеличить время безопасного для мозга выключения сердца из кровообращения, являлось основной задачей, которую фармакологи должны были разрабатывать совместно со специалистами зарождавшейся в начале 60-х годов в нашей стране анестезиологии и реанимации. Чтобы подойти к решению этой задачи, мы изучили эффект ГОМК при разных формах гипоксии: дыхательной (нормобарической и гипобарической), циркуляторной, гемической. Было показано, что на всех этих моделях ГОМК повышает выживаемость. В электрофизиологических экспериментах на кураризированных крысах и кроликах мы установили, что ГОМК в условиях предварительного введения увеличивает сроки сохранения электрической активности мозга при выключении дыхания. Исследования, выполненные совместно с сотрудниками лаборатории С. Е. Северина, выявили способность этого соединения предотвращать характерное для гипоксии накопление лактата и его преобладание над пируватом. Анализ эффектов ГОМК и полуальдегида янтарной кислоты показал, что их протективный эффект при гипоксии связан с взаимопревращениями в этой системе, которые предотвращают характерные для гипоксии дефицит акцепторов

<sup>1</sup> ГУ НИИ фармакологии РАМН им. В. В. Закусова, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

водорода, избыток глутамата, свободного аммиака, мочевины и креатинина.

На основании совокупности полученных поведенческих, электрофизиологических и биохимических данных ГОМК (препарат натрия оксibuтират) был передан на клинические испытания. Согласно решению Фармакологического комитета Минздрава СССР они проводились в отделении анестезиологии, возглавляемых А. А. Аксельродом, А. А. Бунатыном, В. Я. Михельсоном, В. Ю. Островским. Клинические испытания не только подтвердили целесообразность использования ГОМК в анестезиологии, но и выявили ряд его преимуществ перед традиционными средствами для наркоза. Основная часть полученных клинических данных была представлена в монографии “Оксibuтират натрия”, вышедшей под редакцией В. В. Закусова в 1968 г. Среди достоинств оксibuтирата подчеркивался выраженный антигипоксический эффект, наличие которого делало его применение целесообразным для анестезиологического обеспечения операций при врожденных пороках сердца у детей — контингенте, у которого в силу возрастных анатомо-физиологических особенностей повышена склонность к развитию декомпенсированного метаболического ацидоза. Применение оксibuтирата отдалало вдвое время развития дефицита оснований (BE), гипоксического избытка лактата, глубокой депрессии ЭЭГ, увеличивая, таким образом, возможную длительность выключения сердца из кровообращения [14]. Эти данные, как и упомянутые ранее результаты экспериментальной оценки ГОМК, были, по сути, первыми доказательствами нейропротективного действия вещества. Указанные данные не исчерпывают всех аспектов нейропротективного действия этой молекулы, в том числе механизмов его реализации. С позиций современных представлений о механизмах нейропротекции по-новому воспринимаются такие ранее описанные факты, как способность ГОМК снижать содержание глутамата и вызывать накопление глюкозы в мозговой ткани [22], активировать синтез РНК и протеинов [7] и, особенно, усиливать секрецию гормона роста [19]. Совокупность указанных свойств позволила нам позднее вернуться к этой молекуле, выдвинув положение о том, что ГОМК может быть отнесена к системе эндогенных нейропротекторов [23].

Независимо от того, каковы детали механизма нейропротекторного действия ГОМК, наличие у ГОМК такого эффекта не вызывает сомнений. В дальнейшем оно получило дополнительные подтверждения, перечисляя которые следует упомянуть прежде всего результаты применения ГОМК в офтальмологии. Известно, что сетчатка представляет вынесенную на периферию нервную ткань, в которой представлена вся последовательность “шунта ГАМК”. Исходя из данных о том, что нарушение остроты зрения при глаукоме в значительной степени связано с циркуляторной гипоксией сетчатки, было выполнено экспериментальное исследование эффекта ГОМК в отношении электрических потенциалов и активности окислительных ферментов в сетчатке кролика. После получения данных об активации под влиянием ГОМК окислительных процессов в сетчатке препарат был испытан в нескольких офтальмологических клиниках, где была подтвер-

ждена его эффективность. В качестве еще одной иллюстрации нейропротективного действия ГОМК следует указать результаты его успешного применения в фтизиатрии — в качестве корректора побочных эффектов изониазида, связанных с нейротоксическим действием глутамата. Следует подчеркнуть, что в этих исследованиях (как и при последовавших затем новых показаниях к применению ГОМК, в частности, в наркологии) ГОМК вводили не в инъекционной форме, как в анестезиологии и реаниматологии, а в форме сиропа для энтерального применения. Целесообразность разработки этой формы, осуществленной М. И. Шмарьяном и другими сотрудниками ОТО Института, была связана с необходимостью длительной курсовой терапии, в ходе которой мы рассчитывали получить накопление метаболического эффекта при ослаблении центрального, седативного, т.е. разобщить эти два эффекта при длительном использовании препарата в малых дозах. Экспериментальное, а затем клиническое изучение натрия оксibuтират в виде 5 % сиропа подтвердило правильность этого положения.

Прежде чем перейти к описанию направлений, по которому наши исследования по нейропротекции развивались далее, целесообразно некоторое отступление. Дело в том, что с самого начала нашей работы в Институте фармакологии особое внимание уделялось вопросу о роли коры большого мозга в реализации эффектов нейротропных препаратов. В пору всеобщего увлечения мезэнцефалической ретикулярной формацией только научная интуиция Василия Васильевича помогла определить необходимость такого рода исследований. Как реакция на насильственное навязывание сверху в течение 20 предшествующих лет представлений о том, что все заболевания связаны с корой, в конце 50-х — начале 60-х годов большинство исследователей впали в другую крайность — полного отрицания роли кортикального контроля. Совместно с В. В. Марковичем и Г. М. Молодавкиным была разработана система электрофизиологического анализа, позволявшая исследовать прямое влияние нейротропных веществ на синаптическую передачу в коре большого мозга. Она базировалась на использовании разновидностей вызванных потенциалов, целиком реализующихся на кортикальном уровне: транскаллозальном, дендритном, прямом пирамидном. По предложению Василия Васильевича я освоила метод изоляции коры большого мозга в лаборатории М. М. Хананашвили в Ленинградском ВИЭМ. Пользуясь набором этих методических приемов, мы прежде всего вернулись к изучению механизма нейротропного действия натрия оксibuтирата. Изучая циклы восстановления корковых вызванных ответов, мы не только доказали наличие у ГОМК прямого влияния на синаптическую передачу в коре, но и доказали принципиальное отличие ГОМК от ГАМК и таким образом опровергли концепцию Н. Laborit о том, что ГОМК является лишь хорошо проникающим в мозг поставщиком ГАМК [30]. Но главное, для чего были применены методы оценки прямого кортикального действия, это был анализ действия бензодиазепиновых транквилизаторов — препаратов, эффект которых связывали лишь с угнетением структур лимбической системы. Мы впервые показали, что бензодиазепины в дозах, еще не оказывающих влияния

на гиппокамп и миндалину, подавляют синаптическую передачу в коре большого мозга и что этот эффект обусловлен усилением ГАМК-ергического торможения [10, 29]. Данные, полученные с помощью оценки циклов восстановления кортикальных вызванных потенциалов, были опубликованы в 1975 г. одновременно с Costa, продемонстрировавшим ГАМК-митетический механизм бензодиазепинов на нейронах nigростриатной системы, и Haeflly — на нейронах мозжечка. В 1976 г. С. Н. Кожечкин в совместных экспериментах с нами в опытах на кортикальных нейронах показал, что диазепам усиливает тормозные эффекты ГАМК, подводимой к нейрону микроионофоретически, что послужило важным доказательством прямого влияния бензодиазепинов на ГАМК-ергическую передачу в коре [20, 30].

Кортикальный уровень в действии нейротропных веществ продолжал занимать мое внимание в течение ряда лет, последовавших за этими публикациями. В 1971 г. Институт фармакологии посетил С. Giurgea, бывший румынский студент, направленный в аспирантуру в Ленинградский ВИЭМ, а затем, в начале 60-х, ставший исследователем в лаборатории бельгийской фирмы USV. Видимо, знание Павловского учения обусловило глубокое понимание им роли кортикального контроля над высшей интегративной деятельностью мозга. Когда в ходе клинической проверки одного из веществ, предназначенных для уменьшения нистагма при травме мозга, врачи отметили ускоренное восстановление сознания, по инициативе С. Giurgea началась новая фаза экспериментального изучения препарата. На этот раз его исследовали не по стандартным тестам нейротропного скрининга, как на первом этапе, а по системе, которая базировалась на оценке способности препарата восстанавливать высшие интегративные функции мозга, нарушенные различными повреждающими воздействиями, в первую очередь — гипоксией. Когда в Институте им. Сербского С. Giurgea впервые рассказывал об основных характеристиках этого вещества (пирацетам, ноотропил), трудно было представить, что мы присутствуем при зарождении новой концепции и новой фармакологической группы веществ, ноотропов. О том, в каких направлениях пошло дальнейшее развитие этой группы и о состоянии проблемы ноотропов сегодня, читатель обнаружит в статье, представленной в этом номере журнала Татьяной Александровной Ворониной. Я ограничусь указанием на то, что в Институте фармакологии в начале 80-х годов зародилось оригинальное направление поиска психотропных веществ, формирование которого связано с именами Александра Петровича Сколдинова и Татьяны Александровны Гудашевой. Она, базирываясь на концепции пептидергического механизма действия нейротропных препаратов, стала осуществлять дизайн коротких пептидов на основании имитации структуры непептидных лекарственных препаратов. Начало этого направления положил дизайн дипептидов, облегчающих когнитивные функции, на основе гипотезы о пептидергическом механизме действия родоначальника класса ноотропов, пирацетама, и о роли олигопептидов, содержащих одну из эндогенных пирролидин-карбоновых аминокислот, пироглутаминовую или пролин, в качестве эндогенных лигандов гипотетических мест узна-

вания пирацетама [3]. Выполненное нашей группой изучение синтезированных пироглутамил-содержащих дипептидов, содержащих различные природные аминокислоты, выявило высокую мнемотропную активность этих соединений, в частности Pyl-D-Ala-амида [11]. Наиболее выраженная ноотропная активность была выявлена у дериватов Pyl-Asp, имитирующих структуру N-концевого фрагмента основного метаболита аргинин-вазопрессина, AVP (4–9). На основании предположения о том, что функцию лактамного карбонила, имеющегося в молекуле пирацетама и пироглутамил-дипептидов и отсутствующего в пролине, можно имитировать ацильной группой, была создана серия из 30 N-ацильных производных пролина, которые проявили выраженную ноотропную активность [19, 24, 26].

Работа с ноотропами была в определенной степени возвращением к истокам нашей работы с Василием Васильевичем не только потому, что именно прямой облегчающий эффект на кортикальную ассоциативную передачу постулируется как один из определяющих механизмов действия любого ноотропа, но и в связи с тем, что, согласно определению, ноотропы-вещества, повышающие устойчивость мозга к повреждающим воздействиям. Такие защитные свойства в отношении повреждающего действия гипоксии, психо-эмоциональных и физических нагрузок было выявлено нами ранее и у дериватов “шунта ГАМК”. Их принципиальное отличие от пирацетама, как нам представлялось, состоит в том, что у дериватов ГАМК эти защитные эффекты жестко сцеплены с такими нейротропными эффектами как седативный, противосудорожный, которые у пирацетама отсутствовали. Однако, выполненные в середине 80-х годов исследования С. С. Трофимова показали, что в малых дозах производные ГАМК (например, натрия или лития оксидутират в дозах 25–50 мг/кг) обладают избирательным ноотропным эффектом. Выявленный протективный эффект не только производных ГАМК, но и дипептидных аналогов пирацетама в отношении повреждающего действия на развивающийся мозг ингибитора синтеза протеинов, циклогексемида, гипоксии, этанола “перебрасывает мост” между прежними исследованиями и сегодняшними работами, наиболее четкое представление о направленности которых можно получить на примере ноопепта (ГВС-111, этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина). Этот препарат первоначально был отобран из вышеуказанной серии N-ацильных производных пролина на основании выраженной ноотропной активности, существенно превосходящей таковую у пирацетама по уровню эффективных доз (в 1000 раз меньших, чем у пирацетама). Детальная характеристика его ноотропных свойств была представлена нами ранее [13]. В рамках данной статьи мы ограничимся изложением нейропротективных свойств этого соединения и некоторых общих аспектов нейропротективной стратегии. По сути дела, уже выявленная С. С. Трофимовым способность ноопепта уменьшать выраженность отсроченных поведенческих проявлений, возникающих вследствие перинатальных повреждений, могла быть демонстрацией его нейропротективного эффекта, в частности за счет ослабления действия повреждающих факторов на нейрогенез. Однако это были

только косвенные доказательства, полученные на функциональном уровне. Это же до определенного времени относилось и к циклу работ, выполненных совместно с Г. А. Романовой (Институт общей патологии и патологической физиологии РАМН), которая ранее разработала систему повреждающих воздействий на префронтальную кору и методы функциональной оценки последствий этих повреждений. Было показано, что повреждения префронтальной коры нарушают способность к воспроизведению выработанных до операции навыков УРПИ и УРАИ и дефициту угашения исследовательско-ориентировочной реакции. В совместных экспериментах, выполненных еще в 1987 г., Г. А. Романова и С. С. Трофимов выявили способность оксибутирата, введенного после повреждения, восстанавливать воспроизведение этих навыков. Используя аналогичную схему эксперимента при работе с ноопептом, Романова показала, что этот препарат резко ослабляет выраженность перечисленных проявлений когнитивного дефицита [16, 24]. Особый интерес представляют данные об эффективности ноопепта при ишемии мозга, вызванной фотоиндуцированным тромбозом сосудов префронтальной коры. Эта модель, предложенная впервые Watson и затем модифицированная И. В. Викторовой, И. В. Барсковым и Г. А. Романовой, на сегодняшний день рассматривается как наиболее адекватная модель ишемического инсульта. Образование тромба обусловлено тем, что введение фоточувствительной краски Bengal rose в сочетании с фокусированным освещением черепа ведет к повреждению сосудистой стенки вследствие “кислородного взрыва”, тромбированию сосудов с последующим образованием в коре очага некроза. Показано, что тромбирование сосудов в области префронтальной коры нарушает воспроизведение УРПИ, выработанного до ишемического воздействия, а ноопепт, вводимый в течение 9-ти дней после операции в дозе 0,5 мг/кг в вену или внутривенно улучшает выполнение этой реакции [26]. Позднее было показано, что терапия ноопептом улучшает не только воспроизведение уже выработанного навыка, но и облегчает выработку нового навыка, нарушенного предшествовавшей ишемизацией [16]. Эти данные согласуются с результатами экспериментов, выполненных в компании “Miwon” (Южная Корея), и выявивших в опытах на мышах DDY способность ноопепта (0,02–0,1 мг/кг) ослаблять мнестический дефицит, вызванный перевязкой обеих сонных артерий.

Способность ноопепта восстанавливать процесс обучения или извлечения памятного следа, нарушенный повреждением мозга, могла быть связана не только с его ноотропным эффектом, обусловленным, в частности, характерной для различных ноотропов компенсаторной активацией сохранившихся внутрикорковых связей (электрофизиологическим эквивалентом чего является увеличение амплитуды транскаллозального ответа — 2, 8), но также и прямым нейропротективным действием. Вычленение последнего возможно только при морфологическом анализе, в случае индуцированного тромбоза — при измерении объема пораженной зоны мозга. И. В. Викторовой и И. В. Барсковым была выявлена способность ноопепта вызывать почти двукратное уменьше-

ние объема инфарктной зоны, что явилось первым прямым доказательством его нейропротективного действия [11].

При анализе механизмов этого действия мы исходили из того факта, что каскад метаболических сдвигов, развивающихся при различных повреждающих воздействиях, включает следующие основные звенья. Субстратный дефицит и снижение мембранного потенциала ведет к накоплению глутамата, связанному с усилением его высвобождения и недостаточной активностью системы обратного захвата. Высокая концентрация цитозольного свободного кальция и быстрое накопление свободных радикалов ведут к чрезмерной стимуляции кальций-зависимых протеаз, усилению липолиза и протеолиза и вследствие этого — к повреждению липидных и протеиновых мембран.

В экспериментах на изолированных нейронах виноградной улитки продемонстрировано блокирующее действие ноопепта ( $10^{-8}$ – $10^{-9}$  М) на потенциал-зависимые кальциевые и калиевые каналы. При этом установлено, что по уровню эффективных доз ноопепт на 1000–10000 раз активнее, чем пирацетам [27]. В совместных исследованиях с лабораторией нейробиологии Института мозга РАМН, выполненных на диссоциированной культуре зернистых нейронов мозжечка крыс линии Вистар, показано, что ноопепт ( $10^{-6}$  М) уменьшает гибель клеток, вызванную воздействием глутамата в нейротоксической концентрации 75 мМ. Пирацетам в условиях этой модели ни в аналогичной концентрации, ни в концентрации в 1000 раз большей не уменьшал гибель нейронов [1]. Было исследовано влияние ноопепта на третий компонент указанной метаболической триады — избыток активного свободнорадикального кислорода. Ноопепт уменьшает степень накопления продуктов перекисного окисления липидов в условиях стресса различной степени тяжести. В экспериментах, выполненных в рамках концепции С. Б. Середенина о генетической предопределенности чувствительности к стрессу, в лаборатории фармакогенетики показано, что препарат предотвращает накопление ТБК-активных продуктов у мышей линии BALB/C. Ноопепт предотвращает накопление шиффовых оснований и диеновых конъюгатов в мозговой ткани и плазме крови крыс также в условиях тяжелого иммобилизационного стресса [6].

Известно, что особую роль в выявлении нейропротективного действия играют методы нейрональных культур, позволяющие не только констатировать факт повышения выживаемости нейронов (neuroprotection effect), но и уточнить его основные механизмы. Для получения прямых доказательств участия антиоксидантного эффекта в реализации нейропротективного действия ноопепта было использовано несколько видов нейрональных культур. В экспериментах на диссоциированной культуре зернистых нейронов мозжечка показано, что ноопепт снижает гибель нейронов в условиях усиленного перекисного окисления, вызванного добавлением  $\text{FeSO}_4$  и аскорбата натрия, а также в условиях депривации глюкозы в сочетании с воздействием аргона (модель гипоксии). Нейропротективное действие ноопепта особенно убедительно продемонстрировано на культуре нейронов коры

большого мозга, подвергшейся действию  $H_2O_2$  в токсических концентрациях (эксперименты выполнены проф. Busciglio в Университете Farmington в США на культурах, приготовленных из тканей плодов, полученных при прерывании беременности по медицинским показаниям). Поскольку генетический локус супероксиддисмутазы I находится на хромосоме 21, поражаемой при синдроме Дауна, нейроны от плодов с синдромом Дауна характеризуются повышенной выработкой свободных радикалов. Ноопепт ( $10^{-6}$  М) уменьшает их образование, повышает выживаемость нейронов, ослабляя выраженность нарушений целостности мембран, фрагментации ДНК. Витамин Е и пирацетам даже в концентрации  $10^{-4}$  М оказывают менее выраженный защитный эффект. Установив нормализующий эффект ноопепта в отношении трех основных компонентов патологического метаболического каскада, мы перешли к изучению других возможных механизмов нейропротекции.

Известно, что повреждающие воздействия ведут к образованию провоспалительных цитокинов (интерлейкины-1, 6, 8, фактор некроза опухоли и др.). Экспрессия циклооксигеназы-2 имеет место при ишемии, травме мозга, болезни Альцгеймера и, как показано недавними исследованиями, при шизофрении. На моделях острого неиммунного и хронического иммунного воспаления выявлен выраженный противовоспалительный эффект ноопепта [5]. В опытах на нейтрофилах подтвержден антиоксидантный эффект ноопепта при “кислородном взрыве”, вызванном воздействием зимозана или ФМА.

В совместных исследованиях с кафедрой физиологии человека и животных биологического факультета МГУ, руководимой И. П. Ашмариним, показано, что ноопепт проявляет антикоагулянтный, фибринолитический эффект, снижает активность фактора XIIIa. Этот многокомпонентный антитромботический эффект может принять участие в реализации нейропротективного действия ноопепта не только при ишемических инсультах, но также при естественном и патологическом старении мозга, поскольку снижение склонности к тромбообразованию может вести к улучшению микроциркуляции. В свете представлений о нейропротективных эффектах нейротрофных факторов и о тесном взаимодействии нейротрофинов с холинергической системой выявленный нами холино-сенсibiliзирующий эффект ноопепта [13] может стать важным компонентом его нейропротективного действия. В целом, полученные данные свидетельствуют о наличии у ноопепта многокомпонентного нейропротективного действия, а одновременное влияние на разные звенья метаболического каскада может синергично усилить нейропротективный эффект и восстановить жизнеспособность всех нейронов, изменения в которых являются обратимыми. Клиническое изучение ноопепта подтвердило экспериментальные данные о его ноотропной активности. Завершается разработка инъекционной формы препарата, которую мы планируем апробировать в качестве средства нейропротективной терапии.

Происшедшее за последние годы развитие представлений о процессах, лежащих в основе повреждения клеток мозга, создает основу для дальнейшего совершенствования путей нейропротекции. Хотя известная метабо-

лическая триада по-прежнему привлекает внимание исследователей (отсюда сохраняющийся интерес к “ловушкам” свободных радикалов, антагонистам кальциевых каналов и модуляторам полиамидного участка NMDA-рецепторов), последние годы характеризуются появлением новых направлений нейропротекции. Интенсифицируются исследования, направленные на создание антагонистов цитокинов (ZnPP-антагонист IL-1 $\beta$ , соединение BN-52021, подавляющее активность фактора роста тромбоцитов). Ключевая роль нейротрофических ростовых факторов в регуляции репаративных процессов позволяет рассматривать эту группу эндогенных регуляторов как основу создания эффективных нейропротекторов. Практическому использованию этих полипептидов препятствует их высокая молекулярная масса и, соответственно, низкая биодоступность для мозга. В связи с этим перспективен поиск активных стабильных фрагментов и пептидомиметиков нейротрофинов. Описано несколько альтернативных путей воздействия на эту систему, например использование в качестве транспортных молекул антител к рецепторам трансферрина (важного компонента ГЭБ), конъюгированного с нейротрофическим фактором ADNF-14 или фрагментом VIP, применение производных гипоксантина, которые стимулируют продукцию нейротрофинов астроцитами и стимулируют дифференциацию и рост отростков поврежденных нейронов (препарат АПТ-082). Наконец, в качестве потенциально перспективных нейропротекторов рассматриваются препараты из группы позитивных модуляторов никотиновых рецепторов (АВТ-418), поскольку показано, что никотин усиливает экспрессию высокоаффинных рецепторов фактора роста нервов (Trk), резко сниженную при нейродегенеративных заболеваниях и шизофрении [28]. Последние годы характеризуются существенным расширением представлений о “мишенях” нейропротективной терапии. Если на начальных этапах формирования концепции нейропротекции это были только инсульт и травма мозга, а позднее в качестве объектов нейропротекции стали рассматривать болезнь Альцгеймера, эпилепсию, паркинсонизм, то сегодня выдвигаются идеи включения нейропротективной терапии в схему лечения синдромов Дауна и Мартин-Белла и, что представляется особенно интересным, — шизофрении. Общность базисных механизмов нарушений, развивающихся при различных патологических состояниях мозга, позволяет считать целесообразным разработку средств плеотропной нейропротекции при лечении значительного перечня его заболеваний, а дальнейшее совершенствование путей нейропротекции может определить улучшение качества жизни человека будущего.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 03-04-49049.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Н. А. Андреева, В. И. Стельмашук, Н. К. Исаев и др., *Бюл. exper. биол.*, **130**(10), 418 – 421 (2000).
2. Т. А. Воронина, С. В. Крапивин, *Бюл. exper. биол.*, **107**(12), 721 – 724 (1986).
3. Т. А. Гудашева, С. С. Трофимов, Ф. В. Иенкина и др., *Хим.-фарм. ж.*, **19**(11), 1322 – 1319 (1985).

4. В. В. Закусов, Р. У. Островская, *Бюл. exper. биол.*, **88**(11), 85 – 89 (1967).
5. Л. П. Коваленко, М. Г. Мирамедова, С. В. Алексеева и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **65**(2), 53 – 55 (2002).
6. А. В. Лысенко, Н. И. Ускова, Р. У. Островская и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **60**(3), 15 – 18 (1997).
7. С. А. Мирзоян, А. Е. Тетавосян, Г. А. Геворкяп, *Бюл. exper. биол.*, **101**(9), 299 – 301 (1980).
8. Г. М. Молодавкин, Г. Г. Борликова и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **65**(2), 7 – 10 (2002).
9. Р. У. Островская, *Дис. докт. мед. наук*, Москва (1977).
10. Р. У. Островская, Г. М. Молодавкин и др., *Бюл. exper. биол.*, **96**(3), 50 – 53 (1975).
11. Р. У. Островская, Т. А. Гудашева, С. С. Трофимов и др., *Бюл. exper. биол.*, **108**(4), 576 – 579 (1987).
12. Р. У. Островская, Т. Х. Мирзоев, Ф. А. Фирова, С. С. Трофимов и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **64**(2), 11 – 14 (2001).
13. Р. У. Островская, Т. А. Гудашева, Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **65**(5), 66 – 72 (2002).
14. В. Ю. Островский, В. И. Францев, Э. Л. Петровская и др., *Экспер. хир. и анестезиол.*, № 4, 62 – 64 (1972).
15. Г. А. Романова, Т. Х. Мирзоев, И. В. Барсков и др., *Бюл. exper. биол.*, **130**(9), 272 – 274 (2000).
16. Г. А. Романова, *Бюл. exper. биол.*, № 12, 614 – 616, (2002).
17. J. Alano, F. Hauser, M. Herold, and J. Cahn., *Comp. rend. soc. biol.*, **155**, 461 – 464, (1961).
18. G. Gerra, R. Caccavari, R. Fontanesi, et al., *Int. Clin. Psychopharmacol.*, **9**(3), 211 – 215, (1994).
19. T. A. Gudasheva, T. A. Voronina, R. U. Ostrovskaya, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **31**(2), 151 – 157 (1996).
20. S. Kozhechkin and R. U. Ostrovskaya, *Nature*, **269**, 72 – 73 (1977).
21. B. E. Leonard and W. D. Watkinson, *Life Sci.*, **10**, p. 2, 713 – 719, (1971).
22. M. Maitre, V. Hechler, Ph. Vayer, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **255**, 657 – 672, (1990).
23. R. U. Ostrovskaya, *2-nd Meeting of Europ. Neurosc. Strasbourg*, p. 113, (1996).
24. R. U. Ostrovskaya, G. A. Romanova, S. S. Trofimov, et al., *Behav. Pharmacol.*, **8**(2), 261 – 268 (1997).
25. R. U. Ostrovskaya, G. A. Romanova, I. V. Barskov, et al., *Behav. Pharmacol.*, **10**(5), 549 – 553 (1999).
26. S. B. Seredenin, T. A. Voronina, T. A. Gudasheva, et al., *USA Patent* 5, 439, 930 (1995).
27. E. I. Solntseva, Ju. M. Bukanova, R. U. Ostrovskaya, et al., *Gen. Pharmacol.*, **29**, 85 – 89 (1997).
28. A. V. Terry and J. Buccafusco, *Life Sci.*, **70**(13), 1543 – 54, (2002).
29. V. V. Zakusov, R. U. Ostrovskaya, S. Kozhechkin, et al., *Arch. Internat. Pharmacodyn.*, **229**(2), 313 – 326 (1977).
30. V. V. Zakusov and R. U. Ostrovskaya, *Neurotransmitters*, **2**, Pergamon Press, Paris (1978), pp. 263 – 280.

Поступила 13.01.03

## EVOLUTION OF THE NEUROPROTECTION PROBLEM

### R. U. Ostrovskaya

Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Baltiiskaya ul. 8, Moscow, 125315 Russia

Although the modern concept of neuroprotection has been formulated quite recently, the basis of this approach was laid about four decades ago when Zakusov initiated the study of mechanisms involved in the neuroprotector action of GABA shunt metabolites (in particular,  $\alpha$ -hydroxybutyric acid and succinic semialdehyde) during hypoxia. It was suggested to consider these agents as a system of endogenous neuroprotectors. The interest of Zakusov in endogenous regulators (including oligopeptides) had stimulated research in this direction and gave impact to the investigations of A. P. Skoldinov and T. A. Gudasheva initiated in the early 1980s. Proceeding from the original concept of the possibility of imitation of the action of neurotropic agents by their structural- conformational oligopeptide analogs, a number of biologically active stable dipeptides were obtained, based on pyroglutamate and proline, and high specific bioaccessibility of these dipeptides for the brain was established. Our investigations showed that these compounds not only possess nootropic activity (in a dose 1000 times lower than that of piracetam), but produce a pronounced neuroprotector action as well. Most thoroughly studied in this respect were substituted acyl-prolyl dipeptides, in particular, the drug noopept exhibiting a combined neuroprotector effect both *in vitro* and *in vivo*. Noopept decreases the extent of necrotic damage caused by photoinduced thrombosis of cortical blood vessels. It was established that the neuroprotector effect of noopept is related to its action upon the well-known "triad", whereby the drug reduces neurotoxic effects of excess extracellular calcium, glutamate, and free radicals. Two additional components of the neuroprotector action of noopept are related to the antiinflammatory and antithrombotic activity. The prospects of using direct and indirect action upon neurotrophin system for neuroprotection purposes are considered. Taking into account common secondary mechanisms of the neuronal damage, it is possible to provide for pleiotropic brain protection with dipeptides in a broad spectrum of pathological states, including strokes, cerebral traumas, neurodegenerative processes, epilepsy, and schizophrenia.