

НОВОСТИ[®]

МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ



№ 5(237) • март 2008

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ, ОСНОВНЫЕ СТРАТЕГИИ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ

И.Ф. БЕЛЕНИЧЕВ, Н.В. БУХТИЯРОВА, Д.А. СЕРЕДА
Запорожский государственный медицинский университет

Общеизвестно, что мозг человека, составляя не более 2 % от общей массы тела, утилизирует около четверти всего потребляемого организмом человека кислорода. Поэтому клетки головного мозга являются наименее устойчивыми к субстратно-кислородной недостаточности.

Последствия циркуляторной ишемии мозга, степень ее повреждающего действия зависят от степени тяжести и длительности снижения церебральной гемодинамики. Рядом исследований было выявлено, что при снижении мозгового кровотока до 50–55 мл/100 г ткани в минуту (при норме 75–80 мл/100 г ткани в минуту) наблюдаются снижение синтеза белка, рассредоточение рибосом, селективная экспрессия генов — так называемый I критический уровень. При снижении кровотока до 35 мл/100 г/мин наблюдаются активация анаэробного гликолиза, развитие лактатацидоза и отека тканей мозга — так называемый II критический уровень.

Дальнейшее снижение мозгового кровотока до 20 мл/100 г/мин и ниже приводит к развитию сложного каскада патобиохимических реакций в нейронах — дискоординации в цикле Кребса, нарушению работы дыхательной цепи митохондрий, возникновению энергодефицита, выбросу возбуждающих продукцию АФК аминокислотных нейротрансмиттеров, развитию деполяризации мембран — так называемый III критический уровень, когда ишеми-

ческие повреждения становятся необратимыми.

Таким образом, при снижении кровотока ниже 20 мл/100 г/мин в мозге происходит формирование очагового некроза на фоне ишемии, в основе которого лежат реакции глутамат-кальциевого каскада, разворачивающиеся в первые минуты и часы после сосудистого инцидента. В развитии глутамат-кальциевого каскада выделяют три основных этапа: индукция (запуск), амплификация (усиление повреждающего потенциала) и экспрессия (конечные реакции каскада, непосредственно приводящие к гибели клетки).

Первый этап — индукция. Патобиохимические реакции этого этапа запускаются нарушениями энергетического метаболизма. Происходит активация анаэробного гликолиза и формирование метаболического ацидоза. Снижение содержания АТФ, формирование лактатацидоза приводят к обесточиванию Na^+/K^+ -АТФ-азной ферментной системы, которая управляет энергозависимым ионным транспортом. Нарушение активного ионного транспорта обуславливает пассивный отток K^+ из клетки, приток Ca^{2+} и приводит к деполяризации мембран нейрона. Нарушается секвестрация Ca^{2+} в митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме, а также усиливается высвобождение Ca^{2+} из органелл. Другим более важным путем поступления Ca^{2+} в клетку являются агонистозависимые

Ca^{2+} -каналы, регулируемые рецепторами, которые активируются аминокислотными нейротрансмиттерами — глутаматом и аспаратом. В 80-е годы XX столетия была сформулирована теория эксайтотоксичности, заключающаяся в том, что из окончаний ишемизированных нейронов высвобождается избыточное цитотоксическое количество глутамата и аспартата в межклеточное пространство, которое запускает в действие каскад патобиохимических процессов, приводящих к гибели нейрона. Основное влияние на экстрацеллюлярные уровни аспартата и глутамата, а следовательно, на выраженность эксайтотоксичности оказывает степень энергодефицита. Накопление в синаптической щели высоких концентраций возбуждающих нейротрансмиттерных аминокислот обуславливает перевозбуждение глутаматных рецепторов. Наибольшее значение в процессе развития ишемической патологии мозга играет активность ионотропных глутаматных рецепторов: N-метил-D-аспартата (NMDA), α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA), каиновой кислоты (K) и α -2-амино-4-фосфорномасляной кислоты (L-AP₄). Перевозбуждение NMDA-рецепторов приводит к «шоковому» открытию Ca^{2+} -каналов и мощному притоку Ca^{2+} в нейроны с внезапным увеличением его концентрации. NMDA-рецептор представляет собой сложное надмолекулярное образование, имеющее несколько сайтов регуляции: сайт специфического связы-

вания медиатора (глутаматный сайт), сайт специфического связывания ко-агониста (глициновый сайт), а также сайты, расположенные на мембране (полиаминовый сайт) и в ионном канале, сопряженном с рецептором (фенциклидиновый сайт). Развитие эксайтотоксичности глутамата в условиях ишемии может происходить и при активации AMPA- и каинатных рецепторов. Удельный вес AMPA/каинатной эксайтотоксичности может увеличиваться за счет повышения внеклеточного лактат-ацидоза. Рядом работ показано, что NMDA- и AMPA-эксайтотоксичность является преобладающим механизмом, запускающим каскад дальнейших патобиохимических реакций, приводящих к гибели клеток мозга. Второй этап — амплификация — характеризуется внутриклеточным накоплением ионов Ca^{2+} , распространяющейся глутаматной эксайтотоксичности. Нарастание внутриклеточного уровня Ca^{2+} в сочетании с повышением диацилглицерола изменяет активность ферментов, модифицирующих мембранные белки, и особенно глутаматные рецепторы, тем самым увеличивая чувствительность нейронов к возбуждающим сигналам глутамата. В результате чего повышенная возбудимость может способствовать дальнейшему накоплению Ca^{2+} и усилению выделения глутамата, причем одна массивно деполяризованная клетка индуцирует количество глутамата, необходимого для возбуждения соседних нейронов. Таким образом, происходит повреждение соседних нейронов, индуцированное дальнейшим выбросом нейротрансмиттера и развитие механизма распространения глутаматной эксайтотоксичности. Альтернативной причиной повышения концентрации внеклеточного глутамата в соседних с ишемизированными клетками нейронов является распространяющаяся депрессия — феномен, при котором развивается преходящее нарушение ионного градиента мембран клеток мозга, имеющее форму волны, движущейся по тканям мозга. В последние годы появились данные о том, что наряду с Ca^{2+} в механизмах ишемического повреждения мозга принимают участие и ионы Zn^{2+} , в связи с чем возникло понятие Zn^{2+} -опосредованной эксайтотоксичности. Причем Zn^{2+} -опосредованная гибель нейронов наиболее часта при глобальной ишемии. Третий этап — экспрессия. На этом этапе происходит развитие оксидативного стресса и накопление низкомолекулярных цитотоксических продуктов. Развитие оксидативного стресса в условиях

ишемии головного мозга протекает в несколько стадий и наиболее важной является продукция АФК.

АФК образуются на всех этапах глутамат-кальциевого каскада, но большинство исследователей ведущую роль в индукции АФК при ишемии мозга отводят глутамат- и аспартатергическим системам. Так, активация NMDA-рецепторов на постсинаптической мембране глутаматергического синапса приводит к увеличению внутриклеточного Ca^{2+} и продукции АФК (супероксидрадикала, гидроксилрадикала, NO-радикала). В этих нейронах происходит активация Ca-зависимой нейрональной NO-синтазы, что приводит, во-первых, к гиперпродукции NO-синтазы, а во-вторых, в условиях дефицита субстрата NO-синтазы — L-аргинина — к образованию супероксидрадикала и гидроксилрадикала. При взаимодействии супероксидрадикала и NO образуется более агрессивная молекула — пероксинитрит ($ONOO^-$), который вызывает повреждение макромолекул. Более существенная роль в образовании NO и $ONOO^-$ в условиях нейродеструкции принадлежит индуцибельной NO-синтазе, которая менее зависима от Ca^{2+} и экспрессируется в глиальных клетках под действием различных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , HIF-1) и регулируется факторами транскрипции (NFKappaB, JNK). Ионотропные глутаматные рецепторы опосредованно участвуют в генерации АФК биоэнергетическими системами нейрона за счет снижения потенциала на мембране митохондрий и накопления восстановленных форм пиридиннуклеотидов. Другим не менее важным источником образования АФК при ишемии мозга является реакция окисления гипоксантина и ксантина в мочевую кислоту, катализируемая ксантиндегидрогеназой, которая превращается в ксантиноксидазу и генерирует супероксидрадикал. При ишемии резко возрастает образование АФК в митохондриях при разобщении дыхательной цепи и окислительного фосфорилирования. Ферментативные комплексы дыхательной цепи митохондрий, генерирующие АФК (НАД Н-зависимая дегидрогеназа, НАД-зависимая убихинонредуктаза) активируются в ответ на снижение мозгового кровотока ниже 20 мл/100 г/мин. Кроме того, активация АФК митохондриями возрастает под действием IL-1 β и TNF- α .

Усиление образования АФК в ишемизированном мозге происходит при снижении функциональной активности антиоксидантной системы нейрона.

Наибольшее значение в защите нейрона в условиях ишемии имеет СОД, которая содержит тиольные группы (цистеин, метионин и цистин), а также гистидиносодержащие дипептиды (карнозин, анзерин, гомокарнозин). Нейроны с дефицитом СОД менее устойчивы к повышенным концентрациям глутамата, перекиси водорода и доноров NO в опытах *in vitro*. Гистидиносодержащие дипептиды (карнозин, гомокарнозин, анзерин), по данным некоторых исследователей, являются ловушкой наиболее мощного окислителя — синглетного кислорода, супероксидрадикала и гипохлорит-аниона, тем самым снижая степень окислительной модификации и фрагментации белка и количество у них поперечных сшивок. Новый механизм антиоксидантной защиты в виде избыточной экспрессии антиапоптотического белка bcl-2 выявлен в нейронах. Считают, что bcl-2 является металлосодержащим белком, тушителем свободных радикалов и АФК.

Резкое усиление продукции АФК в условиях антиоксидантной недостаточности приводит к развитию оксидативного стресса, являющегося основным универсальным механизмом повреждения головного мозга.

В условиях оксидативного стресса АФК атакуют макромолекулы клеточной мембраны нейрона, что приводит к их окислительной модификации и деструкции. Мембраны нейрона характеризуются высоким содержанием арахидоновой, декозогексаеновой и других жирных полиненасыщенных кислот, легко окисляемых под действием АФК, особенно супероксидрадикала и гидроксилрадикала. Окисление жирных кислот мембран носит цепной характер и идет по свободнорадикальному механизму с промежуточным образованием нестабильных алоксильных и пероксильных радикалов и, в конечном итоге, с образованием стабильных продуктов: п-алкеналей, 2-алкеналей, 2,4-алкандиенов, алкантриенов, α -гидрокиалкеналей, гидропероксиалкенов и малонового диальдегида. Алкенали и гидроксиалкенали, особенно продукт окисления ω -6 ПНЖК 4-гидрокси-2,3-трансноненаль, образуют аддукты с фосфолипидами, белками, нуклеиновыми кислотами, приводя к их повреждению.

Малоновый диальдегид, взаимодействуя с белками и нуклеиновыми кислотами, кроме того, вызывает образование межмолекулярных сшивок, причем это свойство усиливается при ацидозе. Подобное действие альдегидов и гидроксиалкеналей приводит к изменению структуры рецепторов,

ионных каналов, цитоскелета клетки, ферментов, торможению синтеза внутриклеточных посредников и вызывает деструкцию ДНК и РНК.

Процессы повреждения белков и нуклеиновых кислот под действием АФК происходят параллельно с окислительным повреждением липидов.

В окислительной модификации белков ведущая роль принадлежит NO, гипохлориту, супероксидрадикалу, гидроксилрадикалу, пероксинитриту. В окислительную модификацию белков вовлекаются различные аминокислотные фрагменты, такие как цистеин, метионин, гистидин, пролин, аргинин, триптофан, тирозин. Наиболее легко окисляются АФК сульфгидрильные группы в цистеине и метионине с образованием сульфоновых и дисульфидных групп. Этот вид модификации является обратимым и его обращение зависит от энергетического потенциала клетки и наличия в ней восстановленных форм глутатиона, тиоредоксина.

В процессе окислительной модификации других аминокислотных фрагментов белковой молекулы образуются 2-оксогистидин, ортотирозин, 3-нитротирозин, 3-хлортирозин, дитиозин, 6-нитротриптофан, γ -глутаминсемиальдегид, 2-аминоаденинсемиальдегид, а также появляются карбоксильные и карбонильные группы, возникают битиозиновые сшивки и повышается степень фрагментации молекулы.

Окислительная модификация белковых молекул приводит к нарушению способности мембран генерировать, проводить нервный импульс, к нарушению рецепторных, медиаторных, энергетических, секреторных и метаболических систем нейрона.

Так, гидроксилрадикал и пероксинитрит участвуют в окислительной модификации тирозинкиназы, СОД, глутаматдекарбоксилазы и других ферментов, участвующих в утилизации глутамата в астроглии. Кроме того, АФК (пероксинитрит и гидроксилрадикал) модифицируют (нитрозируют или гидроксилируют) антиапоптотические белки, в частности bcl-2, снижая их функции, а избыток NO усиливает синтез проапоптотических белков FAS и APO-1, что обнаруживается при ряде нейродеструктивных заболеваний. В условиях ишемии мозга избыток АФК усиливает экспрессию провоспалительных цитокинов — IL-1 β , TNF- α , HIF-1, приводящих, в свою очередь, к активации факторов транскрипции белка (NF κ ppaB, JNK), которые опосредованно, через активацию индуцибельной NO-синтазы и СОХ-1 еще больше усиливают образование АФК.

Избыток NO усиливает экспрессию каспаз, которые относятся к семейству IL-1 β -конвертирующих протеаз, причастных к разветвлению цепи апоптоза. Избыток АФК в нейроне, особенно OH \cdot и ONOO $^-$, способен подвергать окислительной модификации нуклеиновые кислоты, в результате чего происходит повреждение оснований, повреждение дезоксирибозы и появление новых ковалентных связей («сшивок»).

Синглетный кислородигидроксилрадикал модифицирует пурины, подвергая их вначале гидроксированию с образованием 8-гидроксиаденина, 8-гидроксигуанина, 8-гидро-2-дезоксигуанозина, в дальнейшем приводя к возможному разрыву соединенного с пиримидиновым имидазольного кольца с образованием формамидпиримидиновых остатков. Гидроксильированные продукты модификации гуанина, в частности 8-гидрокси-2-дезоксигуанина, являясь высокомуtagenным соединением и присутствуя в матрице митохондриальной ДНК, участвуют в развитии митохондриальной патологии и гибели клетки. Наиболее часто образуемые в условиях ишемии мозга тимидингликоль и 5-гидроксиметилурацил проявляют слабые мутагенные свойства, но являются цитотоксическими соединениями, тормозят репликацию, приводят к нарушению экспрессирующего геномного синтеза функциональных, структурных и регуляторных продуктов (ферментов, медиаторов, цитокинов, регулирующих белков, гормонов), увеличению проапоптотических генов CD $_{95}$, снижению экспрессии белка bcl-2.

В свете современных представлений о патогенезе мозгового инсульта формирование ишемического каскада повреждения мозга можно представить схемой последовательных этапов: 1) снижение мозгового кровотока; 2) глутаматная эксайтотоксичность; 3) внутриклеточное повышение кальция; 4) активация Са-зависимых ферментов; 5) повышение синтеза АФК и развитие оксидативного стресса; 6) экспрессия генов раннего реагирования, локальная воспалительная реакция, апоптоз.

Каждый этап ишемического каскада является потенциальной мишенью фармакологической коррекции, и чем раньше прерывается каскад, тем более эффективна терапия. В настоящее время выделяют два основных направления патогенетической терапии острых нарушений мозгового кровообращения:

1) улучшение перфузии ткани мозга (воздействие на 1-й этап ишемического каскада);

2) церебропротективная терапия (воздействие на 2–6-й этапы каскада).

Характер реперфузионной терапии определяется патогенетическим характером инсульта. При тромботическом или эмболическом поражении мозговых сосудов направлением выбора является тромболитис. В этом случае эффективным было применение рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA), анкорда, гепарина. Кроме активной реперфузионной терапии существует и относительно недавно сформулированная нейропротективная терапия, которая достаточно сложна и разнообразна и отражает основные этапы ишемического повреждения головного мозга.

Нейропротективная терапия условно подразделяется на первичную нейропротекцию, направленную на прерывание быстрых реакций глутамат-кальциевого каскада. Этот вид терапии начинается с первых минут ишемии и продолжается на протяжении первых 3 дней инсульта, особенно активно — в первые 12 часов.

Вторичная церебропротекция направлена на прерывание отсроченных механизмов гибели нейронов — избыточного синтеза АФК, оксидативного стресса, дисбаланса цитокинов, иммунных сдвигов, трофической дисфункции, апоптоза.

Среди средств первичной церебропротекции наиболее широкое применение в лечении ОНМК нашли антагонисты потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа — производные дигидропиридина. Наиболее изучен препарат этой группы нимодипин, в основе фармакологического действия которого лежит предотвращение сосудистого спазма после субарахноидального кровоизлияния, усиление фибринолиза, торможение свободнорадикального окисления. Особо стоит сказать об антиоксидантных свойствах производных дигидропиридина. Экспериментальными исследованиями *in vitro* и *in vivo* было установлено, что производные дигидропиридина (нимодипин, дародипин, нифедипин и др.) в концентрации 10 $^{-5}$ М обладали антирадикальной активностью при взаимодействии со стабильным радикаломДФПГ, тормозили металлокатализируемую пероксидацию липидов, защищали фосфолипидный бислой мембран от пероксидации, улучшали текучесть мембран. Однако по силе антиоксидантного действия производные дигидропиридина уступали α -токоферолу.

Препарат снижал явления неврологического и когнитивного дефи-

цита и повышал выживаемость как в условиях моделирования ОНМК у животных, так и при клинических испытаниях. Клинические исследования, проведенные в группе из 350 больных, показали, что назначение нимодипина в дозе 2 мг/ч в течении 5 суток, а затем 120 мг/сут. на протяжении 21 суток, приводило к достоверному снижению неврологического дефицита. Однако лечебный эффект нимодипина отмечался только при его назначении в первые 6 часов после развития инсульта. При отсроченном начале терапии наблюдалось достоверное ухудшение прогноза.

Другими препаратами этой группы, испытанными при ишемическом инсульте, являются дародипин, ислрадин, церебрократ. Причем по нейропротективному действию церебрократ превосходит нимодипин.

Среди антагонистов NMDA-рецепторов наиболее изучены антагонисты фенциклидинового сайта (дизолципин, дексрорфан, церестат). Применение этих препаратов в экспериментальных условиях достоверно сокращало размеры инфарктных изменений при фокальной ишемии мозга, повышало выживаемость животных. Клинические испытания дексрорфана (240 мг/сут.) и церестата (110 мкг/кг), проведенные в группах из 120 больных, которым назначали эти препараты в первые 6 часов после развития инсульта, выявили их определенный нейропротективный эффект. Однако клинические испытания этих препаратов были прекращены из-за грубых побочных эффектов (нистагм, артериальная гипотония, катаплексия, локомоторные нарушения, галлюцинации и т.д.).

В настоящее время продолжают клинические испытания двух препаратов этой группы — ремоцемида и $MgCl_2$, которые показали достаточно высокую нейропротективную активность при минимуме побочных эффектов. В ЗГМУ разработан комбинированный препарат на основе хлорида магния и нейроаминокислот для парентерального применения под названием «Магнелонг».

Экспериментальное исследование антагонистов глутаматного сайта NMDA-рецепторов селфотела в условиях моделирования ишемии мозга показало, что назначение этого препарата приводило к достоверному уменьшению зоны инфаркта, повышению выживаемости. Клинические испытания селфотела в дозе 2 мг/кг в группе 120 больных показали нейропротективное действие препарата, что выражалось в степени неврологического улучшения по шкале NIH. Однако обнаружение серьезных побоч-

ных эффектов селфотела (ажитация, спутанность сознания, дыхательные нарушения) явились основанием для прекращения клинических испытаний препарата.

Исследование эффективности антагониста полиаминового модуляторного сайта NMDA-рецепторов элипродила показало его эффективность в условиях эксперимента, а клинические испытания не подтвердили его нейропротективного действия.

Наиболее перспективными оказались препараты — антагонисты глицинового сайта, которые по силе нейропротективного действия не уступали фармакологическим стандартам и были более безопасными, чем другие антагонисты NMDA-рецепторов. В настоящее время 2 препарата этой группы (GV-150526Δ и ACEA-1021) проходят 2-ю стадию клинических испытаний. Определенный интерес представляют антагонисты и позитивные модуляторы AMPA-рецепторов. При экспериментальной ишемии мозга значительную нейропротективную активность показали UBOX и ZK200775. В то же время установлены грубые побочные эффекты этих препаратов (нефротоксичность и седация), что делает их неприменимыми в клинике. В Российской Федерации проходят клинические испытания препарата этой группы неоглутила, проявившего нейропротективные свойства в условиях моделирования ишемического и геморрагического инсульта.

Таким образом, клинические испытания большинства наиболее сильных в эксперименте нейропротекторов — антагонистов глутаматных рецепторов, были прекращены из-за грубых побочных эффектов, а использование менее токсичных антагонистов NMDA-рецепторов не всегда является эффективным.

К средствам вторичной нейропротекции относят препараты, тормозящие отсроченные механизмы гибели клеток, — антиоксиданты, нейропептиды, блокаторы провоспалительных цитокинов, нейротрофические факторы, ноотропы. Проводятся доклинические испытания блокатора провоспалительных цитокинов цинк-протопорфина — антагониста $IL-1\beta$ -рецепторов. Применение цинк-протопорфина в условиях кратковременной фокальной ишемии мозга приводило к уменьшению размеров инфаркта и зоны цитотоксического отека, снижению активности NO-синтазы.

Одним из перспективных направлений вторичной церебропротекции является применение ноотропов, особенно из группы ГАМКергических

средств. Некоторые авторы относят эту группу к средствам первичной нейропротекции. Эту группу составляют такие препараты, как глицин, пирacetам, фенотропил, пикамилон. Имеются убедительные экспериментальные данные, доказывающие эффективность этих средств в условиях ишемии мозга, вызванной перевязкой сонных артерий, среднемозговой артерии, внутримозгового введения аутокрови, фототромбоза сосудов мозга. В клинике ОНМК эти препараты доказали свою эффективность в восстановительный период заболевания, значительно улучшая процессы энергетического метаболизма мозга и снижая явления когнитивного дефицита.

В механизме нейропротективного действия большинства ГАМКергических средств присутствует их выраженное метаболитотропное действие, позитивное влияние на биоэнергетику нейрона, снижение продуктов оксидативного стресса, ограничение глутаматной эксайтотоксичности посредством позитивного влияния на ГАМКергическую систему.

Однако эти препараты не оказывают выраженного защитного действия в острый период инсульта (кроме глицина), а в некоторых случаях, как пирacetам, усиливают нейродеструкцию за счет усиления метаболического ацидоза. Поэтому в клинике их назначают через 48–72 часа или в более отдаленные сроки с целью восстановления когнитивно-мнестических функций и улучшения нейротрофики.

С учетом невысокой терапевтической эффективности средств первичной нейропротекции, весьма частого отсутствия возможности их применения в пределах «терапевтического окна», наличия у них грубых побочных эффектов, а также специфического действия ноотропов, ростовых факторов, важным направлением нейропротекции является нейропептидная и антиоксидантная терапия. В 80-е годы XX века установлено, что в самом раннем периоде ОНМК целесообразно использовать «ловушки» свободных радикалов и препараты, разрушающие перекиси липидов. В настоящее время выделяют несколько групп антиоксидантов, однако при специальном изучении было выявлено, что не все антиоксиданты обладают нейропротективным действием и вносят выраженный вклад в общий результат лечения. Антиоксиданты, оказывающие нейропротективное действие как в условиях экспериментальной ишемической патологии мозга, так и при клинических испытаниях, условно можно разделить на несколько групп:

1. «Ловушки» АФК ($O_2^{\cdot-}$, $ONOO^-$, OH^{\cdot} , OCI^-) и свободных радикалов.

2. Антиоксидантные ферменты и природные антиоксиданты.

3. Ингибиторы образования АФК при нейродеструкции.

В эксперименте показана нейропротективная активность дипептида карнозина в условиях церебральной ишемии и патологии Альцгеймера. Показано, что карнозин снижает степень окислительной модификации белка, экспрессию провоспалительных цитокинов и факторов апоптоза.

На модели транзиторной фокальной ишемии мозга показана эффективность «ловушки» алкоксильного радикала производного 21-аминостероида тирилазида. Показано, что тирилазид ингибирует перекисное окисление липидов, ограничивает зону инфаркта, повышает выживаемость животных. Пилотное клиническое исследование тирилазида при субарахноидальном кровоизлиянии выявило снижение летальности и увеличение процента больных с хорошим восстановлением неврологических функций, подтверждающее его эффективность на течение и исход инсульта (увеличение частоты благоприятных исходов по шкале Глазго и хорошее функциональное восстановление по индексу Бартела).

Хорошим нейропротективным действием обладают антиоксиданты — производные оксипиридина: эмксипин и его янтарнокислая соль мексидол. Эмксипин и мексидол являются высокоэффективными ингибиторами СРО, тормозят окислительную модификацию белка, повышают активность СОД, каталазы, глутатионпероксидазы и глутатиона восстановленного в ишемизированном мозге. Оба препарата обладают выраженным мембраностабилизирующим действием. Мексидол оказывает защитное действие на белковые компоненты мембран нейронов — рецепторы, ионные каналы, улучшает нервную проводимость и синаптическую передачу, стимулирует энергостимулирующие функции митохондрий и синтез АТФ. Оба препарата показали терапевтическую эффективность в условиях лечения каротидного инсульта. Препараты, особенно мексидол, благоприятно воздействовали на регресс неврологического и когнитивного дефицита и нормализовывали паттерн ЭЭГ, не оказывали значимых побочных эффектов.

Имеются данные о нейропротективном действии производных селена — селените натрия, деметеона, неоселена, эбселена. Производные селена тормозят СРО, активируют Se-зависимую глутатионпероксида-

зу, улучшают синаптическую проводимость в ишемизированном мозге. Особый интерес из этой группы представляет эбселен, действующий через глутатион и обладающий пероксидазоподобным действием. Клинические исследования показали, что назначение эбселена в первые 12 часов ишемического инсульта приводило к уменьшению зоны инфаркта и улучшению функционального состояния больных.

В последнее время интерес фармакологов и клиницистов привлекает тиольный антиоксидант N-ацетилцистеин (N-АЦЦ), который является «ловушкой» пероксинитрита и NO, подавляет выработку IL-1 β , активность H_2O_2 -зависимых р38-стрессокиназ в астроцитах. Установлено, что N-АЦЦ опосредовано, через снижение уровня АФК тормозит функционирование каскада MAP-киназ, тем самым уменьшая выработку факторов транскрипции и в дальнейшем снижает экспрессию генов, ответственных за синтез NO-синтазы и COX-1 в культуре астроцитов.

Определенный интерес представляет нейроантиоксидант мелатонин — наиболее мощный ингибитор гидроксильных радикалов, пероксильных (ROO^{\cdot}) радикалов. Мелатонин разрушает пероксинитрит, превращая его в менее токсичные нитриты, а также является ингибитором индуцибельной NO-синтазы. Мелатонин усиливает экспрессию генов ответственных за синтез Cu-Zn-СОД. Мелатонин способен усиливать выработку интерлейкина-10 (IL-10), обладающего нейропротективным и антиапоптотическим действием.

Назначение мелатонина животным с экспериментальной церебральной ишемией ограничивало зону инфаркта, снижало летальность и уменьшало явления постишемического когнитивного дефицита. Значительную нейропротективную активность проявляет дипептид ноопент (этиловый эфир N-фенацетил-L-пролинглицина). Ноопент тормозит окислительную модификацию белка и нуклеиновых кислот *in vitro* (10^{-6} M) в культуре нейронов в условиях внесения в среду токсических доз глутамата, H_2O_2 и реактива Фентона. Ноопент является «ловушкой» гидроксильных радикалов. Ноопент значительно снижал летальность, ограничивал зону инфаркта, уменьшал когнитивные изменения в условиях фотоиндуцированного тромбоза церебральных сосудов и окклюзии средней мозговой артерии. Ноопент устраняет когнитивный дефицит при экстирпации префронтального

отдела коры, а также при использовании в качестве повреждающего агента компрессии префронтальной коры, моделирующей ишемическое и травматическое повреждение мозга. В настоящее время в арсенале врачей прочное место занял отечественный антиоксидант тиотриазолин, который тормозит продукцию АФК биоэнергетическими системами нейрона в условиях ишемии, активирует ферменты антиоксидантной системы, особенно СОД, оказывает протективное действие в отношении белковых фрагментов мембраны, тормозя их окислительную модификацию. В условиях перевязки сонных артерий назначение тиотриазолина уменьшало летальность животных, улучшало обменные процессы в мозге, увеличивало образование АТФ в аэробных реакциях. В связи с пониманием роли NO-синтазы в глутамат-кальциевом каскаде ишемического повреждения мозга проводятся интенсивные работы по изучению антиоксидантных и церебропротективных свойств ингибиторов NO-синтазы. Экспериментальными работами показана эффективность применения N^mметил-L-аргинина, N^mнитро-L-аргинина, 7-нитроиндозола и 1-(2-флюорометилфенил)-имидазола в условиях фокальной и глобальной церебральной ишемии. Назначение вышеуказанных ингибиторов NO-синтазы экспериментальным животным снижало летальность, уменьшало размер инфарктной зоны, снижало уровень биомаркеров повреждения мозга и оксидативного стресса. Наиболее мощный нейропротективный эффект оказывало назначение N^mнитро-L-аргинина в дозе (10 мг/кг), блокирующей исключительно индуцибельную NO-синтазу.

Увеличение дозы N^mнитро-L-аргинина (250–300 мг/кг), при которой происходит ингибирование как индуцибельной, так и нейрональной и эндотелиальной форм NO-синтазы, наблюдалось уменьшение нейропротективного действия, а в некоторых случаях — полное исчезновение эффекта.

Безусловный интерес представляет и тот факт, что N^mнитро-L-аргинин (10 мг/кг) обладает нейропротективными свойствами даже при задержке лечения на 24 часа в условиях церебральной ишемии.

В настоящее время углубленные клинические испытания проходят антиоксиданты растительного происхождения — цитофлавин, эноксифол и нейрострол, являющиеся эффективными «ловушками» АФК. Так, нейрострол в условиях переносимой глобальной ишемии уменьшал обра-

зование АФК, тормозил образование провоспалительных цитокинов, а также улучшал память и обучаемость животных на различных моделях обучения и психомоторных тестах. Цитофлавин и эноксифол достоверно повышали выживаемость животных, уменьшали явления неврологического и когнитивного дефицита при окклюзии обеих сонных артерий, окклюзии средней мозговой артерии, временной глобальной ишемии мозга как при профилактическом, так и при лечебном режиме введения.

Назначение в острый период церебральной ишемии α -токоферола, как показывает ряд исследований, не оказывает сколько-нибудь значимого терапевтического действия, однако в последнее время α -токоферол с успехом стали назначать в восстановительный период инсульта и в терапии патологии Альцгеймера не только для нормализации оксидантного гомеостаза, но и для торможения апоптоза.

Несмотря на определенные успехи, достигнутые в лечении мозговых инсультов, эта проблема остается все еще достаточно актуальной. Арсенал современных средств нейропротекции не удовлетворяет требованиям современной медицины. Если говорить конкретно о современных нейропротекторах, то они не всегда оказывают терапевтическую эффективность в условиях клиники, имеют ряд побочных эффектов при длительном применении, невозможность применения в острый период ОНМК из-за отсутствия достоверного лечебного эффекта. Среди перспективных средств нейропротекции наравне с магнием, рамацемидом, ноопентом и некоторыми нейроантиоксидантами можно выделить и такие нейропептиды, как семакс, церебролизин и цереброкурин, обладающие высокой нейропротективной, антиоксидантной и ноотропной активностью как в условиях эксперимента, так и при клинических испытаниях. Нейропептиды имеют в своей структуре несколько лигандных групп связывания для нескольких мембранных рецепторов, что объясняет политропность их фармакологического действия. Длительность фармакологического действия нейропептидов сохраняется в течение нескольких часов даже после их разрушения аминопептидазами. Вследствие этого нейропептиды по силе фармакологической активности превышают аналогичное действие пептидных средств при минимуме побочных эффектов. Нейропептиды способны регулировать передачу межклеточного сигнала, модулировать активность рецепторов, синтез рилизинг-гормонов и ростовых фак-

торов. В последнее время получены убедительные сведения о том, что нейропептиды способны регулировать активность цитокиновых систем и соотношение про- и противовоспалительных цитокинов за счет регуляции активности цитокиновых рецепторов. Нейропептиды хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и способны регулировать энергетический метаболизм нейронов за счет интенсификации аэробных реакций окисления глюкозы. Нейропептиды усиливают экспрессию генов, ответственных за синтез белка памяти S-100, что подтверждает их ноотропные свойства. У нейропептидов выявлены и достаточно сильные антиоксидантные свойства, связанные прежде всего с регуляцией активности индуцибельной NO-синтазы — ключевого инициирующего фактора развития оксидативного стресса в условиях нейродеструкции. Кроме того, нейропептиды усиливают экспрессию генов, ответственных за синтез супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы. В настоящее время в клинике успешное применение находят такие нейропептидные препараты, как церебролизин, семакс и цереброкурин. Родоначальником этой группы является церебролизин — гидролизат белковой вытяжки из мозга молодых свиней, содержащий только 15 % нейропептидов и 85 % свободных аминокислот. Основным механизмом нейропротективного действия церебролизина является регуляция энергетического метаболизма мозга и собственное нейротрофическое действие. Установлено, что церебролизин усиливает аэробную продукцию АТФ и снижает уровень лактата, активирует синтез белка, образование капиллярной сети, модулирует нейротансмиттерную систему нейронов. Церебролизин повышает экспрессию гена — транспортера глюкозы через гематоэнцефалический барьер. Установлено доминирующее влияние церебролизина на состояние холинергических нейронов, что является одним из механизмов ноотропного действия. Более чем 30-летний опыт клинического применения церебролизина показывает наличие преимущественно ноотропного, а не нейропротективного эффекта. Церебролизин в дозах 1–2 мл и 10 мл в сутки не оказывал значимой положительной динамики при развитии мозгового инсульта. В последнее время проводятся клинические исследования по обоснованию больших доз церебролизина (более 50 мл капельно раз в сутки в течение 2–3 недель) для применения в острый период заболевания. Получены обнадеживающие

результаты (регресс неврологических симптомов к концу назначаемой терапии и достоверное улучшение функциональных навыков).

Семакс (АКТГ 4–10) — российский нейропротективный и ноотропный препарат неистощающего типа из группы нейропептидов. Семакс обладает тропотропным действием на нейроны холинергической группы. Семакс усиливает экспрессию гена ацетилхолинэстеразы. Семакс в условиях модельной патологии снижает летальность и развитие неврологического дефицита по шкале Р. McGrow, снижает активность индуцибельной NO-синтазы и накопление в мозге продуктов окислительной модификации белка и усиливает экспрессию гена супероксиддисмутазы. Семакс ограничивал активность NMDA-рецепторов и тем самым снижал развитие глутаматной эксайтотоксичности. Семакс устраняет дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов и повышает содержание нейротрофических факторов (NGF- β_1 , BDNF). Проведенные многочисленные клинические испытания семакса (12 мг/сут. при инсульте средней тяжести и 18 мг/сут. при тяжелом инсульте) в группе из 280 больных показали достоверный прирост суммарного клинического балла по шкалам Оргогозо и Сканданавской. У больных, получавших семакс, достоверно увеличивалось содержание BDNF и снижались IL-1B и продукты окислительной модификации белка. При анализе динамики спонтанной биоэлектрической активности мозга установлены достоверные позитивные изменения частотно-мощностных характеристик и зонального распределения основного α -ритма ЭЭГ к 6-м суткам заболевания на фоне применения семакса по сравнению с группой плацебо и предотвращением развития фокуса медленной активности — электрофизиологического маркера инфаркта мозга.

Цереброкурин[®], инъекции, содержит комплекс пептидов (25 %) и свободных аминокислот (75 %). Препарат оказывает положительное влияние на высшую нервную деятельность, в основе которого лежит активация энергопродуцирующей и белоксинтезирующей функций нервных клеток, повышение активности синаптического аппарата нейронов. Цереброкурин[®] повышает потребность мозга в кислороде, формируя его повышенную резистентность к ишемии и гипоксии, усиливает процессы аэробной продукции энергии, усиливает утилизацию лактата и уменьшает проявление лактат-ацидоза. Цереброкурин[®] регулирует не только процессы синте-

за энергии, но и процессы утилизации, регулируя такие энергозависимые реакции, как синтез белка и нейротрансмиттеров. Препарат проявляет отчетливый ноотропный и вазоактивный эффекты, оказывает регулирующее влияние на биоэлектрическую активность мозга. Установлено, что Цереброкурин® достоверно уменьшал проявления неврологического (шкала Р. McGrow) и когнитивного дефицита у животных с глобальной ишемией. Цереброкурин® повышал количество выживших нейронов в коре и гиппокампе, уменьшал степень амнезии в постишемическом периоде при моделировании фокальной транзиторной ишемии. Цереброкурин® тормозит пероксидацию мембранных фосфолипидов, тормозит активность липоксигеназы в каскаде арахидоновой кислоты, блокирует продукцию O_2^- и OCI^- активированными лейкоцитами, ингибирует индуцибельную NO-синтазу и защищает от действия $ONOO^-$. Цереброкурин® тормозит экспрессию провоспалительных цитокинов, уменьшает степень цитотоксического отека. Установлено, что препарат опосредованно, через снижение уровня АФК тормозит выработку факторов транскрипции и в дальнейшем снижает экспрессию генов, ответственных за синтез индуцибельной NO-синтазы.

Нейропротективное действие Цереброкурина® проявляется не только в условиях переходящей, но и долговременной ишемии мозга. Препарат улучшает артериальное и венозное церебральное кровообращение. Ноотропное, гиполипидемическое, гепатопротекторное, анаболическое действие способствует реституции нарушенных функций ЦНС, обусловленных как функциональными, так и органическими поражениями головного мозга, нормализации эмоционально-мнестических функций, расширяет диапазон адаптационно-приспособительных реакций, которые создают фон для успешной физической, психической и социальной реабилитации больных с нервными и психическими заболеваниями. Цереброкурин® назначают при заболеваниях, характеризующихся нарушениями функций ЦНС, в частности в острый период ишемического и геморрагического инсульта, ЧМТ, при различных формах вегетососудистой дистонии и астеноневротического синдрома, хронических ишемических дисциркуляторных и посттравматических энцефалопатиях, больным с остаточными явлениями острого нарушения мозгового кровообращения. В качестве вспомогательного сред-

ства применяют после перенесенных нейрохирургических реконструктивных операций на магистральных сосудах головы, при болезни Альцгеймера, синдроме Бинсвангера (ишемический перивентрикулярный ариозим), синдроме хронической усталости и старческом слабоумии сосудистого генеза; деменции смешанных форм, интеллектуальных динамических нарушениях, психорганическом синдроме с интеллектуальной недостаточностью; последствиях энцефалита. В офтальмологической практике применение Цереброкурина® показано при следующих патологиях: синильная макулодистрофия (сухая и влажная формы), высокая осложненная близорукость, состояния после отслойки сетчатой оболочки; частичная атрофия зрительного нерва, посттравматическая макулодистрофия; центральная серозная хориоретинопатия, непролиферативная диабетическая ретинопатия без выраженного отека макулярной области, глаукома с компенсированным внутриглазным давлением. В педиатрической практике Цереброкурин® применяют при задержке психического развития и речи у детей, врожденной алалии и дизлексии, последствиях инсульта с афазией, церебральном параличе с психоречевой задержкой (нетяжелой формы), апаллическом (декортикационном) синдроме — в подостром периоде и при его последствиях без частых эпилептических приступов, последствиях энцефалита или черепно-мозговой травмы с расстройствами интеллектуальных функций и устойчивых цефалгиях, вялых параличах. Цереброкурин® применяют только парентерально в виде внутримышечных инъекций по 2 мл ежедневно. Минимальный курс лечения — 10 инъекций (20 мл). Больные с тяжелыми органическими поражениями головного мозга, болезнью Альцгеймера требуют более длительного и продолжительного лечения: курс может быть увеличен до 40 инъекций, повторные курсы рекомендуется проводить 2–3 раза в год. Нашими экспериментальными исследованиями была продемонстрирована высокая нейропротективная активность Цереброкурина® на модели церебральной ишемии, вызванной необратимой билатеральной окклюзией а.сarotis у крыс линии Вистар. Так, Цереброкурин® в суточной дозе 0,001 мл на 100 г веса животных вызывал практически равное двукратное ослабление процессов нейрональной гибели в сенсомоторной зоне фронтальной коры и в СА1-зоне гиппокампа на 4-е сут-

ки наблюдения. Цереброкурин® как в лобной коре, так и в гиппокампе значительно увеличивал скорость элиминации погибших нейронов вследствие стимуляции активности микроглиальных клеток мозга. При анализе морфологических показателей функциональной активности, которые позволяют давать оценку интенсивности процессов активации генов и синтеза белка, было установлено, что применение Цереброкурина® вызывало снижение доли функционально неактивного гетерохроматина в ядрах нейронов лобной коры и гиппокампа, повышении концентрации РНК как на 4-е, так и на 21-е сутки эксперимента. Это свидетельствовало о значительной стимуляции генной активности и об активации процессов трансляции. Цереброкурин® значительно снижал количество апоптических нейронов на 21-е сутки эксперимента. Назначение Цереброкурина® приводило к уменьшению активности оксидативного стресса, гиперпродукции NO и продуктов окислительной модификации белка и нуклеиновых кислот. Цереброкурин® ослаблял развитие неврологического дефицита, ускорял восстановление неврологического статуса, улучшал процессы обучения и памяти, и снижал гибель животных. Таким образом, основные клинические преимущества Цереброкурина® перед другими нейропептидами — это выраженное нейропротективное действие и отсутствие необходимости увеличения дозировки для достижения клинического эффекта. Это важный экономический фактор, потому что стоимость курса лечения Цереброкурином® значительно доступнее, чем другими нейропептидами при значительной большей эффективности.

Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
2. Мазур И.А., Чекман И.С., Беленичев И.Ф. Метаболитотропные препараты. — Киев, Запорожье, 2007. — 309 с.
3. Громов Л.А. Нейропептиды. — Киев: Здоров'я, 1992. — 248 с.
4. Беленичев И.Ф., Губский Ю.И., Дунаев В.В. Церебропротективные эффекты антиоксидантов при нейроиммуноэндокринных нарушениях, обусловленных токсическим действием кислородных радикалов // Совр. пробл. токсикол. — 2004. — № 1. — С. 4-14.
5. Ginsberg M.D. Cerebrovascular Diseases. — Blackwell, Cambridge, 1998. — 478 p.