

ОБЗОР ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ЦНС, РАЗВИВШИХСЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОТОКСИКАНТОВ

А. И. Головкин¹, Е.Г. Батоцыренова^{1,2}, Ю.В. Комов², С.Е. Хальчицкий³,

В.А. Кашуро^{2,4,5}

¹ ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова
Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург, РФ

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский
университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, РФ

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и
ортопедии имени Г.И. Турнера» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, РФ

⁴ ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им.
А.И.Герцена», г. Санкт-Петербург, РФ

⁵ ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии
человека ФМБА России» г.п. Кузьмоловский, Ленинградская область, РФ

Резюме: Нейропротекторы – это важнейший класс препаратов, использование которых необходимо при коррекции нарушений ЦНС после тяжелых отравлений нейротоксикантами. Решение такой задачи предполагает применение достаточно сложных комплексов лекарственных средств различной направленности. Схемы лечения должны включать так же и лекарственные средства, являющиеся патогенетическими для конкретной интоксикации. Так, у данной категории больных должны использоваться средства для устранения инсомнических, психотических, амнестических, неврологических и иных расстройств: снотворные, нормотимики, нейролептики и пр. Возможно использование средств, модулирующих системы нейротрофических факторов, в интересах лечения токсических энцефалопатий. Перспективным следует считать и направление исследований по синтезу и оценке биологической активности мультитаргетных препаратов.

Ключевые слова: нейротоксичность, нейропротекторы, нейродегенерация, нейротрофические факторы, мультитаргетные препараты

**REVIEW OF DRUGS FOR THE CORRECTION OF CNS DISORDERS DEVELOPED
AS A RESULT OF THE ACTION OF NEUROTOXICANTS**

A.I. Golovko¹, E.G. Batotsyrenova^{1,2}, Yu.V. Komov², S.E. Halchitsky³, V.A. Kashuro^{2,4,5}

¹ *Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical Biological Agency,
Saint Petersburg, Russia*

² *St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia*

³ *H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery*

⁴ *The Herzen State Pedagogical University of Russia, Saint Petersburg, Russia*

⁵ *Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Federal
State Unitary Enterprise, Federal Medical Biological Agency of Russia*

Annotation. Neuroprotectors are the most important class of drugs, the use of which is necessary in the correction of CNS disorders after severe poisoning by neurotoxicants. The solution of this problem involves the use of rather complex complexes of drugs of various directions. Treatment regimens should also include drugs that are pathogenetic for a particular intoxication. So, in this category of patients, drugs should be used to eliminate insomnia, psychotic, amnestic, neurological and other disorders: hypnotics, mood stabilizers, antipsychotics, etc. It is possible to use drugs that modulate the system of neurotrophic factors in the interests of treating toxic encephalopathies. The direction of research on the synthesis and evaluation of the biological activity of multitarget drugs should also be considered promising.

Keywords. neurotoxicity, neuroprotectors, neurodegeneration, neurotrophic factors, multitarget drugs

Введение. Нейротоксичность – это способность химических веществ, действуя на организм, вызывать нарушение функции нервной системы. Большинство известных веществ в той или иной степени обладают нейротоксичностью. Поэтому при любой острой интоксикации возможно нарушение функций ЦНС. Действие нейротоксикантов обусловлено их способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, а так же липофильностью конкретного вещества.

Также условно нейротоксиканты можно разделить на две группы: 1. Вызывающие преимущественно функциональные нарушения со стороны центрального и периферического отделов нервной системы. 2. Вызывающие органические повреждения нервной системы. Вещества первой группы даже при острых смертельных отравлениях, не вызывают видимых морфологических повреждений нервной ткани. Для веществ второй группы, напротив, характерно токсическое действие, сопровождающееся деструктивными

изменениями в отделах ЦНС и ПНС. Кроме того, нейротоксичность является довольно частным побочным эффектом при применении лекарственной терапии, особенно при использовании антимикробных препаратов для лечения туберкулеза [1]. Согласно данным литературы проявления нейротоксичности варьируют от ототоксичности, висцеральной нейропатии и нейромышечной блокады (поражение периферической нервной системы) до нарушения сознания, неспецифической энцефалопатии, судорог и неконвульсивного эпилептического статуса (поражение центральной нервной системы) [2].

Таким образом, роль лекарственных веществ, обладающих нейропротекторными свойствами, т.е. способностью индуцировать механизмы, направленные на противодействие повреждающим факторам, несомненно, очень велика.

Общие подходы к систематизации лекарственных препаратов для коррекции нарушений ЦНС, развившихся в результате действия нейротоксикантов

Лекарственные средства для терапии нарушений ЦНС, развившихся в результате действия нейротоксикантов, представляются весьма многочисленным классом: антиоксиданты, антигипоксанты, ноотропы, антидепрессанты, нейролептики, нормотимики, нестероидные противовоспалительные препараты, гормоны, модуляторы цитокинов, витамины, блокаторы кальциевых каналов, модуляторы нейромедиаторных систем, стимуляторы синтеза белка, актопротекторы, адаптогены и пр. [3-7].

По-видимому, следует дифференцировать используемые в данной ситуации термины. В первую очередь, семантические разграничения должны базироваться на четком ранжировании биологических систем, модуляция которых обеспечивается конкретным веществом (веществами). Так, вершину иерархической лестницы занимают термины, отражающие реакции организменного уровня: актопротекторы, анксиолитики, ноотропы, антидепрессанты и т.д. Низшие звенья иерархии составляют понятия, связанные с модуляцией структурно-метаболических комплексов клетки: нейромедиаторных систем (вещества, модулирующие экзоцитоз и реаптейк нейротрансмиттеров, пре- и постсинаптические рецепторы, активность систем трансдукции и пр.), генома (агенты, усиливающие синтез белка), мембран (антиоксиданты), энергообмена (антигипоксанты) и др.

Подобное разграничение иерархических уровней до определенных пределов ограничивает терминологическую путаницу при рассмотрении данного вопроса. Например, понятие «актопротектор» включает термины низшего иерархического уровня «антиоксидант», «антигипоксант», «стимулятор синтеза белка» и др., позволяющие обосновать биохимические (нейрохимические) основы фармакологической активности препарата. Антипсихотические, антидепрессантные, нормотимические эффекты, в

основном, связаны со способностью агентов модифицировать нейромедиаторные системы и, следовательно, также базируются на терминах молекулярно-клеточного уровня: модуляторы синтеза, экзоцитоза и реаптейка нейромедиаторов; агонисты, антагонисты, обратные агонисты рецепторов; вещества, изменяющие трансдукторные системы и пр.

Тем не менее, перечень лекарственных препаратов рассматриваемой группы продолжает непрерывно пополняться: модуляторы апоптоза [8, 9], новые агенты для модификации системы цитокинов [10], препараты лития [11] и т.д. В результате предпринята попытка объединить лекарственные средства, используемые при патологии ЦНС, с помощью термина «нейропротекторы» или «церебропротекторы». При этом фармакологи ограничивают нейропротекторное действие конкретными особенностями биологической активности данного препарата [12]:

- ноотропное (ноотропоподобное) действие, заключающееся в способности повышать устойчивость центральной нервной системы к действию различных повреждающих факторов при сохранении или повышении высших функций мозга;
- способность сохранять (оптимизировать) метаболическую активность нервных клеток при воздействии повреждающих факторов;
- восстанавливать нарушенный метаболизм и энергетический дефицит в нервных клетках;
- оказывать антиоксидантный (антисвободнорадикальный) эффект;
- прямо активировать нейротрофические процессы за счет стимуляции спраутинга и выработки нейротрофических факторов;
- препятствовать развитию нейрональной дегенерации вследствие различных патологических процессов (аутоиммунных, токсических, возрастных, ускоренного апоптоза).

Т.А. Воронина и С.Б. Середенин представили классификацию, в которой нейропротекторы и ноотропы объединены в одну группу [13]:

Классификация веществ с ноотропным и нейропротекторным действием

1. Активаторы метаболизма мозга и белково-нуклеинового синтеза

1.1. *Пирролидоновые ноотропные препараты:* пирацетам, фенотропил, оксирацетам, анирацетам, прамирацетам, этирацетам, дипрацетам, ролзирацетам, небрацетам, изацетам, нефирацетам, детирацетам, алорацетам, тенилсетам, фасорацетам, леветирацетам, унифирам, сунифирам и др.

1.2. *Вещества природного происхождения и близкие к ним*: церебролизин, аналоги церебролизина N-PEP-12 и E021, актовегин, церебрал, липоцеребрин, цереброкурин, кортексин, пириитинол, пиявит, пантогематоген, полидан и др.

2. Ноотропные препараты, реализующие действие через нейромедиаторные системы

2.1. Холинергические вещества

2.1.1. *Вещества, вызывающие усиление синтеза ацетилхолина и его выброса*: холин хлорид, фосфатидилсерин, лецитин, ацетил-L-карнитин, МКС-231, клобенпропит, тиоперамин GT-2016, иодопроксифан, UCL-1390, AQ-0145, ZK9346-бетакарболин, линопирдин (DUP 996) и др.

2.1.2. *Ингибиторы ацетилхолинэстеразы*: донепезил, ривастигмин, галантамин, физостигмин, такрин, амиридин, нейромедин, метрифонат, велнакрин малеат, эртастигмин, зифросинол, минаприн, капроктамин, гаперзин А, фенсерин и др.

2.1.3. *Агонисты М-холинорецепторов*: ксаномелин, миламелин, сабкомелин, AF102B, цевимелин, алвамелин, УМ-796, AF151, талсаклидин (WAL2014FU), SCH-57790, SCH-72788, оксотреморин, бетанехол и др.

2.1.4. *Агонисты Н-холинорецепторов*: АВТ098, АВТ089, АВТ418, эпibatид, анабазин, TC1734, MEM3453, SIB-1553A, SSR180711, GTS21 и др.

2.2. Вещества, влияющие на систему возбуждающих аминокислот: глутаминовая кислота, мемантин, милацемид, глицин, Д-циклосерин, нооглютил, ампалекс, анирацетам, унифрам, сунифрам, 4-аминопиперидины, димебон, CP101606, NPS1506 и др.

2.3. Вещества, влияющие на систему ГАМК: гаммалон, натрия, лития и кальция оксибутират (нейробутал), пикамилон, фенибут, пантогам, никотинамид, габапентин, PCALC36, SB737552, NS105 и др.

2.4. Вещества, влияющие на серотонинергическую систему: антагонист 5-HT₆-серотониновых рецепторов SB742457, частичный агонист 5-HT₄-рецепторов SL650155, агонисты 5-HT_{1A}-рецепторов халипроден, 8-OH-DPAT и др., антагонисты 5-HT₃-рецепторов ондансетрон и мирисетрон.

2.5. Вещества, влияющие на дофаминергическую систему и ингибиторы моноаминоксидазы (МАО): пирибедил, сумаринол, BP897 и АВТ431, NS2330, лазабемид, селегилин, расагилин и др.

2.6. Вещества, влияющие на аденозиновую систему, фосфодиэстеразу: кофеин, пропентофиллин, ролипрам, MEM1414, HT0712 и др.

2.7. Вещества, влияющие на гистаминовую систему: A349821 и др.

2.8. Вещества, влияющие на каннабиноидную систему.

3. Нейропептиды и их аналоги: АКТГ 1-10 и его фрагменты, эбиратид, семакс, ноопепт, соматостатин, вазопрессин, тиролиберин и их аналоги (NC1900, FK960 и др.), нейропептид Y, субстанция P, ангиотензин-II, холецистокинин-8, ингибиторы пролилэндопептидазы (JTP-4819, S17092, ЗП-20, ЗП-22 и др.), беглимин и др.

4. Нейростероиды и мелатонин: 7-β-эстрадиол, эстадерм, J811, J861, дегидроэпиандростерон (DHEA) и его сульфат (DHEAS), карбенексолон, мелатонин.

5. Антиоксиданты: мексидол, дибунол, фосфатидилсерин, пиритинол, эксифон, цитидиндифосфохолин, тирилазад мезилат, меклофеноксат, атеровит, α-токоферол, гингко билоба и др.

6. Антагонисты кальция: нимодинин, нивалдипин, циннаризин, флунаризин и др.

7. Церебральные вазодилататоры: винкамин, винпоцетин, ницерголин, гидергин, винконат, виндебумол, нафтидрофурил и др.

8. Вещества, влияющие на протеинкиназы: этимизол, CEP-1347, AS601245 и др.

9. Витамины и их аналоги, пищевые добавки, вещества растительного происхождения: витамины E, B₆, B₁₂, фолаты, тиамин, лецитин (фосфатидилхолин), фосфатидилсерин, α-липоевая кислота, L-карнитин, ацетил-L-карнитин, гингко билоба, женьшень, лимонник и др.

10. Вещества, влияющие на нейротрофиновую систему: прямые (фрагменты NGF92-97 в β-поворотной конформации, сурамин) и непрямые (аналоги аденозина) активаторы Trk-рецепторов; вещества, влияющие на экспрессию и секрецию нейротрофинов (неотрофин, семакс, идебенон, агонисты и позитивные модуляторы AMPA-рецепторов); модуляторы нейротрофиновой системы (церебролизин, CEP-1347, NDD-094).

11. Вещества, влияющие на процесс нейродегенерации при болезни Альцгеймера: вещества, уменьшающие синтез и влияющие на агрегацию, деагрегацию и депонирование β-амилоида и производящие «очистку» амилоидных бляшек, хелатирующие металлы, вещества, уменьшающие гиперфосфорилирование белка тау и блокаду тау-агрегации, увеличивающие уровень шаперонов, противовоспалительные средства, статины и др.

12. Средства для лечения синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) у детей и взрослых: метилфенидат, амфетамины, атомоксетин, модафинил, фенибут, фенотропил и др.

13. Комбинированные препараты: фезам (пирацетам, циннаризин), винтотропил (пирацетам, винпоцетин), ороцетам (пирацетам, оротовая кислота), диапирам (пирацетам, диазепам), нейронал (пирацетам, янтарная кислота, рибоксин, никотинамид, рибофлавин-монопнуклеотид, пиридоксин), инстенон (гексабидин, этамиван, этафиллин), цитофлавин (янтарная кислота, рибоксин, никотинамид, рибофлавин-монопнуклеотид) и др.

14. Вещества из разных групп: оротовая кислота, метилглюкооротат, фолиевая кислота, ганглиозиды, глюкокортикоиды, геровитал НЗ, диметиламиноэтанол (ДМАЭ), СДР-холин (цитихолин) и др.

Вероятно, при поиске фармакологических путей коррекции центральных нарушений после тяжелых отравлений нейротоксикантами следует ориентироваться на нейропротекторы широкого спектра действия, либо на использование комплекса лекарственных средств. Кроме того, целесообразно детализировать схемы терапии в зависимости от токсических агентов, модель тяжелого отравления которыми использовалась в настоящем исследовании.

Официальные и перспективные лекарственные препараты, обладающие нейропротекторной активностью

Предлагаемый список нейропротекторов включает как лекарственные средства, широко используемые в клинической практике (среди токсикологов, анестезиологов-реаниматологов, терапевтов, неврологов и иных специалистов), так и препараты, находящиеся на этапах доклинических или клинических испытаний. Учитывая, что общепринятой классификации нейропротекторов не существует, препараты распределялись преимущественно по двум признакам:

- по химическому сходству (агенты, содержащие янтарную кислоту, вещества, содержащие прекурсоры биологически активных веществ и др.);
- по ведущему механизму фармакологической активности (модуляторы эндоканнабиноидных систем, модуляторы обмена оксида азота, обратимые ингибиторы холинэстеразы и др.).

Нейропротекторы, содержащие янтарную кислоту

Одним из наиболее распространенных нейропротекторов считается цитофлавин [14-16]. Комплексный препарат, включающий рибоксин (инозин), янтарную кислоту, рибофлавин (витамин В₂) и никотинамид (витамин РР).

Механизмы фармакологической активности цитофлавина весьма многочисленны: антиоксидантные, антигипоксантные, репаративные и иные эффекты (рисунок 1). Нейропротекторное действие препарата установлено в условиях острых отравлений различными нейротоксикантами [14, 17]. Имеются сведения и об эффективности цитофлавина в условиях хронической алкогольной интоксикации [18, 19].

К сукцинатсодержащим нейропротекторам относятся также реамберин, мексидол, ремаксол, эмоксипин, яктон, метапрот плюс, энергостим, мексикор и др. [16, 20].



Рисунок 1 – Механизмы фармакологической активности цитофлавина[16]

Так, реамберин – раствор для внутривенной инфузии [1 л раствора включает N-(1дезоксид-Д-глюцитол-1ил)-N-метиламмония сукцината натрия – 15,0 г; натрия хлорида – 6,0 г, калия хлорида – 0,3 г, магния хлорида – 0,12 г, натрия гидроксида – 1,788 г]. Проявляет свойства антигипоксанта, антиоксиданта, обладает кардио-, нефро-, гепато- и церебропротективной активностями. Действие препарата значительно усиливается при его комбинации с аминокислотами, с другими антиоксидантами, блокаторами кальциевых каналов, панангином, глиатилином (ноотроп, холина альфосцерат, предшественник ацетилхолина) и другими препаратами [15]. Это существенно расширяет возможности клинического использования реамберина (рисунок 2).

Нейропротекторы, содержащие прекурсоры биологически активных веществ

Глиатилин после попадания в организм расщепляется на холин и глицерофосфат (рисунок 3). Холин является предшественником ацетилхолина (АЦХ), а глицерофосфат вовлекается в синтез фосфатидилхолина. Холин, используемый для синтеза АЦХ, представлен двумя путями: 50% прекурсора возвращается в пресинаптическое окончание после гидролиза ацетилхолина посредством активного транспорта; 50% поступает из крови после всасывания в кишечнике. В ЦНС холин не синтезируется [21].



Рисунок 2 – Основные состояния, при которых применяется реамберин [15]

Следовательно, глиатилин усиливает центральную холинергическую передачу и стабилизирует нейрональные мембраны [22]. Установлено, что глиатилин усиливает высвобождение ацетилхолина в гиппокампе крыс, облегчает обучение экспериментальных животных и улучшает память.

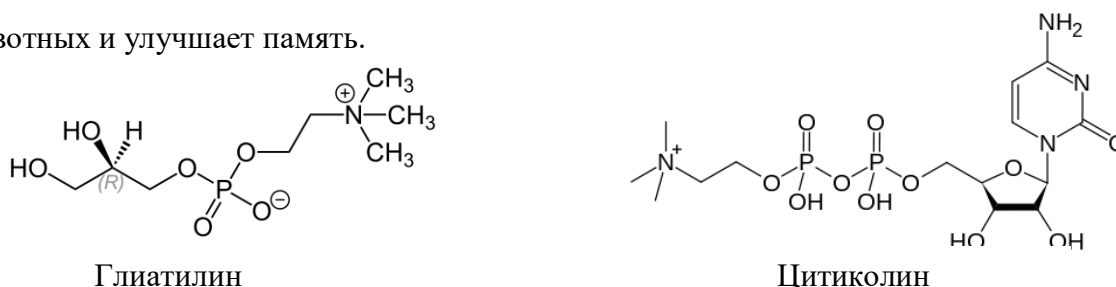


Рисунок 3 – Глиатилин (холина альфосцерат) и цитиколин (цитидиндифосфохолин)

Показана способность препарата тормозить возрастные изменения в различных структурах мозга крыс, в первую очередь связанных с формированием памяти (гиппокамп,

миндалина и др.). Глиатилин усиливает прокогнитивные эффекты ингибитора ацетилхолинэстеразы (АХЭ) донепезила [21].

Глиатилин может представлять интерес в качестве лечебного препарата при токсической энцефалопатии как самостоятельно, так и в комбинации с нейропротекторами других групп (сукцинатсодержащими, антигипоксантами, антиоксидантами и пр.). Заслуживает внимания и вариант сочетанного использования глиатилина с ингибиторами АХЭ центрального действия.

Цитиколин является естественным продуктом, образующимся в организме в качестве прекурсора фосфолипидов мембран, в том числе и нейрональных. Медицинское применение цитиколина началось еще в 70-е гг. прошлого столетия (рисунок 9). В настоящее время препарат зарегистрирован во многих странах, в том числе и в России под названием «цераксон» [23].

Метаболизм цитиколина сопровождается синтезом ряда биологически активных веществ: глутатиона, фосфатидилхолина и др. (рисунок 4). Биохимическими и поведенческими коррелятами действия препарата являются [24]:

- торможение апоптоза при церебральной ишемии и нейродегенерации;
- активация процессов, относящихся к нейропластичности (развитие нейронов, образование новых интернейронных связей);
- стабилизация нейрональных мембран;
- стимуляция синтеза ацетилхолина, норадреналина, дофамина в ЦНС;
- стабилизация содержания митохондриального фосфолипида кардиолипина, необходимого для транспорта электронов;
- ингибирует фосфолипазу A₂;
- тормозит формирование отека мозга;
- улучшает обучение и память.

Имеются доказательства эффективности цитиколина при нейродегенеративных заболеваниях у людей [23-25]. Цитиколин может рассматриваться в качестве лечебного препарата при выполнении рассматриваемой темы. Возможно комбинирование препарата с нейропротекторами иных групп.

α -Липоевая кислота является кофактором пируватдегидрогеназного и α -кетоглутаратдегидрогеназного комплексов. Связывает свободные радикалы, т.е. относится к антиоксидантам. Выявлена клиническая эффективность препарата при полинейропатиях различного генеза [4, 26].

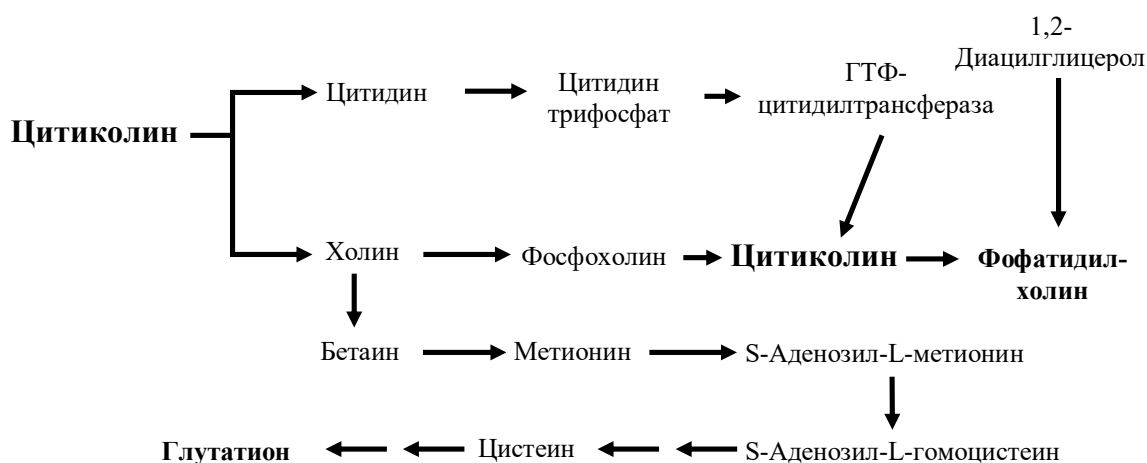


Рисунок 4 – Метаболические пути с вовлечением цитиколина [Gareri P. et al., 2015]

Витамин К¹ известен больше как регулятор системы свертывания крови. Параллельно он выполняет и другие функции, в том числе и имеющие отношение к нейропротекции: влияние на синтез сфинголипидов мембран нейрональных клеток, активация «витамин К-зависимых белков»: Gas6 и протеина S [5].

Коэнзим Q10 (CoQ10, убихинон, убидекаренон) относится к бензохинонам. Участвует в переносе электронов в дыхательной цепи митохондрий и является эндогенным антиоксидантом. Нейропротекторные эффекты коэнзима Q10 установлены в лабораторных исследованиях и в клинических испытаниях при болезнях Паркинсона и Альцгеймера, хорее Гентингтона, при ишемических повреждениях мозга [28-30].

Есть данные о способности полипренолов и виолуровой кислоты в опытах *in vivo* ослаблять нейротоксичность карбендазима и тиопентала натрия [31; 32].

Нейропротекторы на основе лития

Препараты лития давно используются в психиатрии при лечении биполярных расстройств. В настоящее время имеются многочисленные данные об эффективности производных лития при посттравматических энцефалопатиях и нейродегенеративных болезнях [33-35]. Основные биохимические пути реализации нейропротективных² свойств лития следующие [11]:

- ингибирование киназы-3β гликогенсинтазы (GSK-3, вовлечена в реализацию механизмов нейродегенерации);
- активация антиапоптотических факторов CREB, HSF-1, NF-κB, β-catenin, Bcl-2;

¹ Не путать с гинзенозидом (веществом К), также обладающим нейропротекторной активностью [27]. Вещество К относится к тетрациклическим тритерпеновым гликозидам, в то время как витамин К является производным 2-метил-1,4-нафтохинона.

² Термины «нейропротективный» и «нейропротекторный» можно рассматривать как синонимы.

- подавление кальциевых токов через NMDA-рецепторы;
- активация нейротрофических факторов, например, BDNF, GNF, VEGF и др.;
- активация белка теплового шока HSP70;
- угнетение митоген-активируемой протеинкиназы P38 (вовлечена в нейродегенерацию);
- активация антиапоптотической киназы Akt-1;
- антиоксидантная активность.

Эффективность препаратов лития в условиях токсических энцефалопатий остается не изученной.

Производные фенола

Многочисленный класс биологически активных веществ, включающий целый ряд подклассов (производные гидроксициннамоновой кислоты, гидроксибензойной кислоты, флавоноиды, стильбены, лигнаны). В свою очередь, флавоноиды включают гидроксипроизводные флавона, флаваноны, изофлавоноиды, неофлавоноиды и другие группы. Нейропротективная активность производных фенола определяется несколькими механизмами [36]:

- антиоксидантные свойства;
- активация антиапоптотических нейротрофических факторов (BDNF, GNF) посредством усиления их синтеза и повышения сродства их рецепторов;
- активация каскадов киназы ERK и фосфоинозитид-3-киназы (PI3K)/Akt, вовлеченных в процессы нейроадаптации;
- усиление фосфорилирования белка, чувствительного к цАМФ (CREB);
- активация каскада фактора транскрипции Nrf2, вовлеченного в регуляцию экспрессии некоторых ферментов биотрансформации ксенобиотиков.

Белки и гормоны

В этот класс нейропротекторов включают полипептидные комплексы (церебролизин, кортексин), короткие пептиды (семакс, кортаген, пинеалон, селанк и др.) [14, 15, 39], а также гормоны (эритропоэтин, лептин и др.) [13, 38-41].

Механизмы фармакологической активности пептидных комплексов и коротких пептидов весьма сложны [37, 42]. Эти препараты способны модифицировать структурно-метаболические комплексы нейрона (антигипоксические, антиоксидантные эффекты, усиление синтеза белка, влияние на нейромедиаторные системы и пр.), что в конечном итоге реализуется в реакциях системно-организменного уровня: анксиолитическое, ноотропное, антидепрессантное действия [13, 37, 42].

Как известно, первичная нейропротекция заключается в прерывании ранних процессов ишемического каскада, тогда как вторичная – в торможении отсроченной гибели нейронов, активизации антирадикальной и антиперекисной защиты, нормализации функции нейромедиаторных систем³. По мнению П.Д.Шабанова [12], в действии, например, кортексина можно также выделить двухуровневый механизм: клеточный – воздействие на метаболизм нейронов и центральный, регуляторный – воздействие на обмен дофамина, серотонина, ГАМК). Сходный комбинированный подход допустимо применять и для объяснения фармакологического профиля других пептидных и гормональных нейропротекторов.

К белкам относятся и нейротрофические факторы (НТФ), вовлеченные в реализацию процессов нейротоксичности и нейропротекции [13, 44-47].

Под нейротрофическими факторами понимают большую группу полипептидов, участвующих в регуляции роста и созревания клеточных популяций центральной и периферической нервной системы, процессах их адаптации к внешним воздействиям. Они обеспечивают выживание нейронов и иных клеток в экстремальных условиях. Можно считать, что НТФ вовлечены в адаптационные перестройки как нервных клеток (нейрональная пластичность), так и синаптических связей в центральной и периферической нервной системе (синаптическая пластичность).

Наиболее изученными нейротрофическими факторами являются:

- фактор роста нервов – (nerve growth factor – NGF);
- факторы роста фибробластов (fibroblast growth factors – FGFs);
- цилиарный нейротрофический фактор (ciliary neurotrophic factor – CNTF);
- глиальный нейротрофический фактор (glial cell line-derived neurotrophic factor – GDNF);
- нейротрофический фактор головного мозга или мозговой нейротрофический фактор (brain-derived neurotrophic factor – BDNF);
- инсулиноподобные факторы роста (insuline-like growth factors – IGFs);
- нейротрофин-3 (neurotrophin-3, NT-3);
- нейротрофин-4, называемый также нейротрофином 4/5 (neurotrophin-4, NT-4; neurotrophin-4/5, NT-4/5);

³ Понятия «первичная» и «вторичная» нейропротекция используются, как правило, для случаев ишемических повреждений головного мозга [43]. Является ли такая терминология адекватной для случаев токсической энцефалопатии, не ясно.

- фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor- α – TNF- α^4) и др.

Систематизация нейротрофических факторов не может считаться завершённой. Например, некоторые авторы рассматривают НТФ как подсемейство цитокинов (см. обзоры [48, 49, 50]). В случаях, когда хотят подчеркнуть значимость данных пептидов для нейробиологии и нейробиологии, используют термины нейротрофины, нейротрофические факторы, нейротрофические ростовые факторы [51-53]. Так, нейротрофины (NGF, нейротрофины 3, 4/5 и BDNF) могут рассматриваться как отдельная подгруппа нейротрофических ростовых факторов [51].

В работе [52] нейротрофины распределены следующим образом:

- нейротрофины NGF, BDNF, NT-3, NT-4;
- лиганды глиального нейротрофического фактора, к которым относятся GDNF, нейртулин (NRTN или NTR), артемин (ARTN или ART) и персефин (PSPN или PSP);
- нейропозитивные цитокины, именуемые также семейством интерлейкина-6 (IL-6)⁵.

Одним из первых среди НТФ был открыт фактор роста нервов – в конце 40-х - начале 50-х гг. 20-го века. Нейротрофический фактор головного мозга – в 1982 г., а глиальный нейротрофический фактор – в 1993 г. [51, 56].

Можно считать сходными процессы функционирования систем цитокинов и нейротрофических факторов. Их экспрессия осуществляется как конституционально, так и в ответ на индуцирующие воздействия. Синтез конечного белкового фрагмента протекает с участием протеаз из более крупной молекулы-предшественника (пронейротрофины). Сходными следует считать и внутриклеточные трансдукторные механизмы, с помощью которых опосредуются эффекты цитокинов и НТФ.

Аминокислотная последовательность основных нейротрофинов хорошо изучена. Например, фактор роста нервов представляет собой гомодимер (каждая из субъединиц состоит из 118 аминокислотных остатков), полипептидная цепь нейротрофина-3 – из 119 остатков. Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) образуют 120 аминокислот, при этом идентичность с фактором роста нервов составляет около 50%.

Механизмы передачи информации через цитоплазматическую мембрану и последующую модуляцию структурно-метаболических комплексов клетки с участием

⁴ TNF- α является провоспалительным цитокином, инициирующим апоптоз. Включение TNF- α в группу НТФ обусловлено его способностью влиять на процессы памяти, синаптической передачи [48-50]. В работе [51] TNF- α причислен к нейротрофическим ростовым факторам.

⁵ В работе [55] эта группа обозначена как «подсемейство цилиарного (реснитчатого) фактора, включающего CNTF, ингибирующий фактор лейкемии (LIF) и интерлейкин-6 (IL-6)».

цитокинов и НТФ можно изложить следующим образом. После высвобождения в межклеточное пространство регуляторные пептиды способны достигать отдаленных клеточных популяций и взаимодействовать с рецепторами мембран.

Мембранные рецепторы, с которыми взаимодействуют нейротрофины, обозначают аббревиатурой Trk - tyrosine kinase receptor [57]. Подразумевается, что возбуждение рецепторов сопровождается процессами фосфорилирования с участием тирозинкиназ. NGF связывается с рецепторами TrkA (tyrosine kinase A receptor), BDNF и нейротрофин-4/5 – с TrkB (tyrosine kinase B receptor), нейротрофин-3 – с рецепторами типа TrkC (tyrosine kinase C receptor). Существует и популяция рецепторов, общая для большинства нейротрофических факторов – низкоаффинные p75 pan-neurotrophin receptors, именуемые также p75NR или p75NTR (p75 neurotrophin receptors) [57]. Предполагается, что активация рецептора p75 инициирует процессы апоптоза [51].

Возбуждение рецепторов НТФ сопровождается фосфорилированием ERK (extracellular signal-regulated kinase) – важнейшего компонента системы MARK (митоген-активируемых протеинкиназ – mitogen activated protein kinases). В свою очередь, протеинкиназы ERK активируют трансдукторные факторы (например, CREB – cyclic AMP response element-binding protein), регулирующие экспрессию генов («ранних» и «поздних»). Кроме того, ERK способны фосфорилировать белки цитоскелета, ферменты, ионные каналы.

Вторым внутриклеточным каскадом, регулируемым сопряженными с рецепторами НТФ тирозинкиназами, считается фосфоинозитидный цикл. Фосфорилирование фосфолипазы C и последующая её активация сопровождается гидролизом фосфоинозитидов. В результате в цитозоле накапливаются диацилглицерол и инозитол-1,4,5-трифосфат. Оба соединения рассматриваются в качестве вторичных мессенджеров (рисунок 5).

Наконец, фосфорилирование субъединиц N-метил-D-аспартатных рецепторов с участием тирозинкиназ – также один из путей модуляции состояния клетки нейротрофинами.

Все перечисленные пути трансдукции вовлечены в патогенез токсических энцефалопатий, в том числе и в механизмы формирования морфологических и функциональных нарушений.

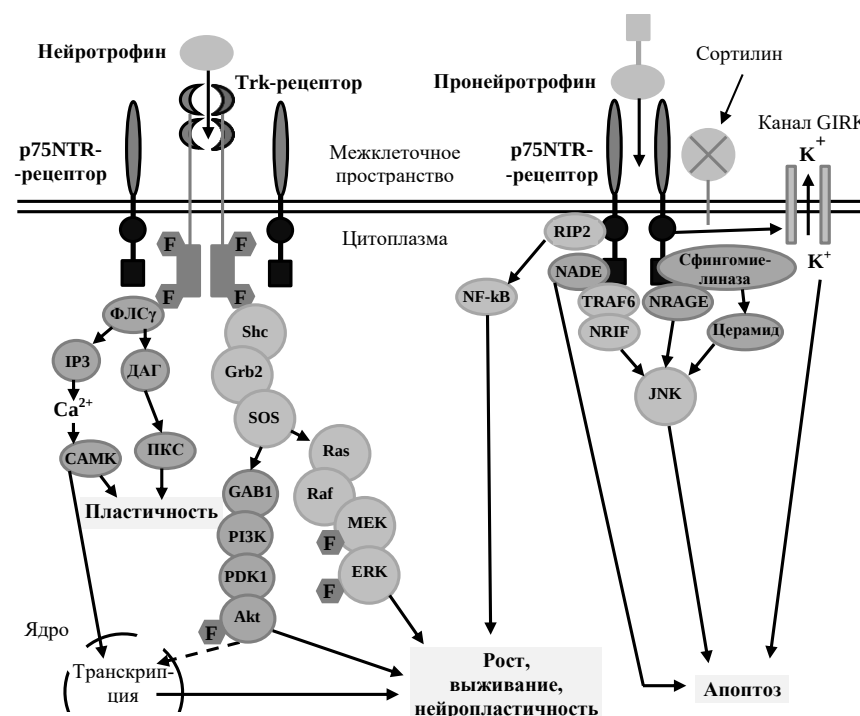


Рисунок 5 – Некоторые каскады трансдукции, сопряженные с НТФ-нейротрансмиссией [56].

Связывание нейротрофина с внеклеточным доменом Trk-рецептора приводит к димеризации рецептора, активации внутриклеточного тирозинкиназного домена и аутофосфорилированию тирозиновых остатков, которые становятся местами связывания с адаптерными белками. К фосфорилированным тирозинам присоединяется адаптерный белок Shc, который, в свою очередь, вовлекает в каскад белок Grb2. Shc-Grb2 активируют путь Ras-MAPK через SOS-белок, а также путь PI3K-Akt через белок GAB1. Фосфорилирование других тирозинов вовлекает в каскад ФЛСγ, что приводит к образованию вторичных мессенджеров инозитолтрифосфата и диацилглицерола, а также повышению внутриклеточного уровня Ca²⁺ и запуску дальнейших сигнальных каскадов – активации CAMK и PKC. Взаимодействие рецептора p75NTR с Trk-рецепторами (в этот процесс вовлечен белок сортилин) приводит к усилению Trk-опосредованных сигнальных путей PI3K-Akt. Запускаемые Trk-рецептором сигнальные пути контролируют различные аспекты функционирования клетки, включая выживание, дифференцировку, рост и синаптическую пластичность. Также p75NTR может способствовать выживанию клеток, активируя NF-κB за счёт ассоциации между RIP2 и TRAF6. В то же время в ответ на связывание с proneurotrophinom p75NTR-рецептор индуцирует сфингомиелилазу и взаимодействует с белками NRAGE, TRAF6 и NRIF, что приводит к активации JNK и апоптозу. Также выход внутриклеточного калия через GIRK-каналы и взаимодействие активированного p75NTR-рецептора с белком NADE способствуют запуску апоптоза.

Обозначения: Akt – протеинкиназа B; CAMK – Ca²⁺/кальмодулин-зависимая протеинкиназа; ERK – внеклеточная сигнал-регулируемая киназа; GAB1 – ассоциированный Grb2 белок-1; GIRK – G-белок-связанные калиевые каналы внутреннего выпрямления; Grb2 – белок, связанный с рецептором ростовых факторов 2; IP3 – инозитол-1,4,5-трифосфат; JNK – c-Jun-N-концевая киназа; MEK – митоген-активируемая протеинкиназа; NADE – ассоциированный с p75NTR белок, запускающий клеточную гибель; NF-κB – ядерный фактор κB; NRAGE – гомолог ассоциированного с меланомой антигена; NRIF – фактор, взаимодействующий с рецептором нейротрофинов; PDK1 – 3-фосфоинозитид-зависимая протеинкиназа 1; PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа; Raf – киназа MEK; Ras – малая ГТФаза; RIP2 – взаимодействующая с рецептором серинтреонинкиназа 2; Shc – адаптерный белок, содержащий домен Src гомологии; SOS – фактор обмена гуаниннуклеотида для Ras-белка; TRAF6 – фактор 6, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухолей; DAG – диацилглицерол; PKC – протеинкиназа C; F – фосфат; ФЛСγ – фосфолипаза Cγ

Сложные механизмы экспрессии соответствующих мРНК, синтеза нейротрофинов, их транспорта, секреции во внеклеточное пространство и взаимодействия нейротрофинов и их рецепторов, а также множество сплайс-вариантов рассматриваемых полипептидов обуславливают широкий спектр биологической активности НТФ [58].

Первоначальный интерес биологов и врачей к НТФ был связан с участием данных полипептидов в патогенезе нейродегенеративных процессов: болезней Альцгеймера и Паркинсона, хореи Гентингтона [59]. Постепенно накапливались сведения о регуляции нейротрофическими факторами процессов памяти, обучения, регенерации нейронов [58].

Основу нейропротекторных свойств НТФ составляют их антигипоксические [60] и антиоксидантные [45, 61] эффекты, способность угнетать эксайтотоксичность [45, 62], регулировать экспрессию генов и процессы синтеза белков [63]. Следовательно, можно говорить о том, что нейротрофические факторы модулируют основные структурно-метаболические комплексы нейронов и глии. Это и обеспечивает им выраженную нейропротекторную активность [13, 44, 60].

Нарушения в системе НТФ, по-видимому, вовлечены в патогенез токсических энцефалопатий. В качестве примера можно привести данные работы [44], в которой изучены концентрации факторов BDNF и TNF- α в сыворотке крови 73 мужчин, работающих в условиях хронического воздействия парами металлической ртути. Испытуемые распределены в три группы: работники с начальными проявлениями нейроинтоксикации, пациенты с хронической ртутной интоксикацией (ХРИ) I-II степени и пациенты с ХРИ III степени в отдаленном периоде нейроинтоксикации. Выявлено нарастание содержания нейротрофического фактора головного мозга, наиболее выраженное у пациентов группы ХРИ III, в то время как концентрация фактора TNF- α была повышена только у работников первых двух групп. Авторы полагают, что на различных этапах развития ТЭ при хронических экспозициях парами ртути BDNF может выполнять двойную функцию: для нейропротекции, возможно, требуется низкий или умеренный уровень BDNF. Тогда как высокие количества нейротрофина провоцируют механизмы повреждения нейронов и глии.

Общие подходы для модификации системы нейротрофических факторов в целях достижения нейропротекторного фармакологического ответа сформулированы в обзоре [13]. Воздействие может быть прямым (т.е. агонистические эффекты на Trk-рецепторы), или опосредованным (изменение экспрессии белковых молекул НТФ, усиление их секреции во внеклеточное пространство, влияние на внутриклеточные каскады). В частности, разрабатываются препараты-агонисты Trk-рецепторов (фрагменты NGF 92-97 в β -поворотной конформации, антигельминтное средство сурамин); непрямую активацию

Trk-рецепторов вызывают аденозинимиметические вещества (вероятно, в таком процессе задействованы гуаниннуклеотидсвязывающие белки, G-белки); действие НТФ на Trk-рецепторы модулируют страуспорины, ганглиозиды; влияют на экспрессию и/или секрецию НТФ агонисты и позитивные модуляторы АМРА- или метаботропных глутаматных рецепторов идебенон, неогрофин, семакс; на внутриклеточные сигнальные пути действует СЕР-1347. Считается, что прямое воздействие на рецепторы НТФ может сопровождаться побочными эффектами: возникновение боли, антиапоптотическое действие, канцерогенез [63, 64].

Учитывая короткий период полураспада НТФ в плазме крови, разрабатываются иные способы его доставки к органам-мишеням: использование вирусных или клеточных векторов, инкапсулирование в полимерные системы [65], а также использование коротких пептидных фрагментов. Например, димерный дипептид ГСБ-106 (гексаметилендиамид бис-(N-моносукцинил-серил-лизин) оказывал нейропротекторное действие в опытах *in vitro* на клеточных культурах нейронов в условиях токсического воздействия перекисью водорода, глутаматом или 6-гидроксидофамином [45].

Многие препараты, в том числе и лекарственные, относятся к индукторам системы НТФ: антидепрессанты, атипичные нейролептики, ингибиторы МАО, ингибиторы АХЭ, ацетил-L-карнитин, семакс и др. [66-68].

Модуляторы эндоканнабиноидных систем

Под эндоканнабиноидными системами подразумевают совокупность систем синтеза, транспорта и биodeградации эндогенных лигандов-агонистов N-арахидоноилэтаноламида и 2-арахидоноилглицерола, каннабиноидных рецепторов первого и второго подтипов (CB₁- и CB₂-рецепторы), на которые действуют названные лиганды, а также соответствующие системы трансдукции сигнала (аденилатциклаза, митоген-активируемые протеинкиназы, ионные каналы и пр.). Нейропротективное действие могут оказывать как агонисты каннабиноидных рецепторов, так и агенты, тормозящие биodeградацию естественных лигандов N-арахидоноилэтаноламида и 2-арахидоноилглицерола [40, 69, 70].

В работе [69] оценивалась нейропротекторная активность препарата N-арахидоноилдофамина (агонист CB₁-каннабиноидных рецепторов и ингибитор деградации эндогенных агонистов каннабиноидных рецепторов, рисунок 6) в отношении апоптоза нейронов мозжечка крысы, индуцированного посредством снижения концентрации ионов K⁺ в инкубационной среде. Метаболическую активность клеток оценивали с помощью МТТ-теста. Установлено дозозависимое нейропротекторное действие N-арахидоноилдофамина. Защитный эффект препарата усиливался при внесении в

инкубационную среду ингибитора гидролазы амидов жирных кислот N-эйкозапентаеноилсеротонина (рисунок 6). Авторы полагают, использование N-арахидоноилдофамина совместно с ингибитором фермента его метаболизма представляется эффективным для защиты нервных клеток от апоптоза.

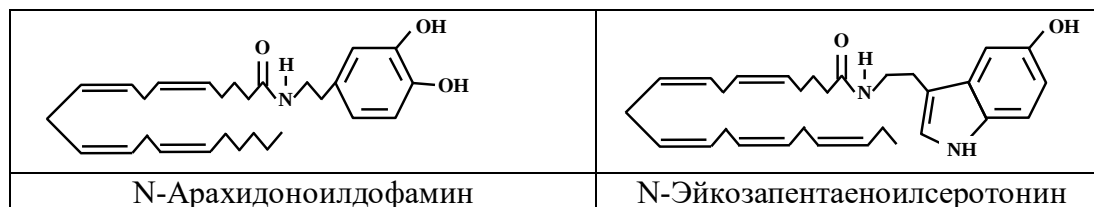


Рисунок 6 – Структуры агентов, тропных к системе эндоканнабиноидов

Обычно в качестве мишени нейропротекторов рассматриваются СВ₂-рецепторы, как имеющие прямое отношение к процессам воспаления, пролиферации и дегенерации [71]. Кроме того, активация СВ₂-рецепторов не сопряжена с психоактивными эффектами и не сопровождается наркотическим действием (как в случае с возбуждением СВ₁-рецепторов). Поэтому при разработке нейропротекторов-агонистов СВ₂-рецепторов важно получить препараты с максимально низким аффинитетом к рецепторам первого подтипа. Таковыми, например, являются AM-1218, AM-1224, WIN-55212-2, JWH-015, JWH-046, JWH-048, JWH-072 и др. Однако большинство перечисленных веществ обнаружено в незаконном обороте, что стало основанием для включения их в ограничительные списки (Постановление Правительства РФ от 30.06.1998 № 681). Следовательно, разработка агентов данной группы будет осложняться законодательными ограничениями.

Модуляторы обмена оксида азота

Последние годы в качестве вторичного мессенджера рассматривается эндогенный оксид азота (NO). Нейропередача с участием NO получила название нитергической (азотергической). Она выявлена как в периферических тканях (в основном в вегетативных нервах гладкомышечных органов), так и в ЦНС (глутаматергическая нейропередача). Доказано участие NO в развитии судорожной активности, выделении нейромедиаторов из пресинаптических окончаний, расслаблении гладких мышц. Иногда оксид азота называют двуликим Янусом: в физиологических концентрациях он обеспечивает нейропротекцию, в то время как повышение содержания NO в нервной ткани проявляется нейротоксическими эффектами [72].

Оксид азота синтезируется из L-аргинина:



Реакция катализируется ферментом NO-синтазой (NOS) [73, 74]. Семейство NO-синтаз делится на 3 типа. Фермент NOS-I активируется при превышении физиологических концентраций кальция и локализуется преимущественно в нейронах (нейрональная форма). Изучены несколько изоформ нейрональной NOS [72,75]. Активность NOS-II не зависит от концентрации Ca^{2+} . Этот фермент определяется в астроглии, нейтрофилах, моноцитах, в тканях внутренних органов. Чаще его называют макрофагальной формой. Энзим NOS-III по своим характеристикам напоминает NOS первого типа и наиболее активен в эндотелиальных клетках (эндотелиальная форма) [72,74,76,77]. NOS-I и NOS-III являются конститутивными формами фермента, а NOS-II – индуцибельной. NO-синтазы млекопитающих относятся к семейству гемопротеинов, для синтеза NO необходимо присутствие восстановленного НАДФ и кислорода.

Нейрональная NO-синтаза активируется после возбуждения N-метил-D-аспарататных рецепторов (NMDA-рецепторов), принадлежащих к системе глутаматергической нейротрансмиссии. Глутамат является важнейшей возбуждающей аминокислотой в ЦНС. После открывания сопряженных с NMDA-рецепторами кальциевых каналов начинается ток катиона внутрь клетки. Образующийся затем комплекс « Ca^{2+} -кальмодулин» является активатором NO-синтазы. Синтезируемый оксид азота стимулирует другой каскад внутриклеточной трансдукции – систему циклического гуанозинмонофосфата [74,76,77,]. Оксид азота также регулирует состояние ферментов системы тканевого дыхания, синтеза ДНК, цикла Кребса, синтеза белка и липидов мембран, экспрессии генов [72, 74-76].

Все перечисленные события отражают участие NO в синаптической передаче сигнала. Между тем информация от нейрона к нейрону или от нейрона к клетке-эффектору может передаваться и по межклеточному пространству посредством диффузии биологически активных веществ. В этой так называемой объемной (парасинаптической) трансмиссии оксид азота, как отмечалось выше, занимает ведущее место благодаря высокой проницаемости [74].

Предполагается, что оксид азота образуется в пресинаптической зоне. Далее, NO диффундирует через синаптическую щель и постсинаптическую мембрану и взаимодействует с гуанилатциклазой. Возможно, что NO-синтаза секретируется в синаптическую щель с нейротрансмиттером, а образование оксида азота происходит в синаптической щели.

Метаболизм NO изменяют производные L-аргинина метиловый эфир L- N^G -нитроаргинина, L- N^G -монометиларгинин, S-метил-L-тиоцитруллин, аминогуанидин, 7-нитроиндазол, 3-бром-7-нитронидазол, агматин, L-канаванин, нитропруссид натрия и др.

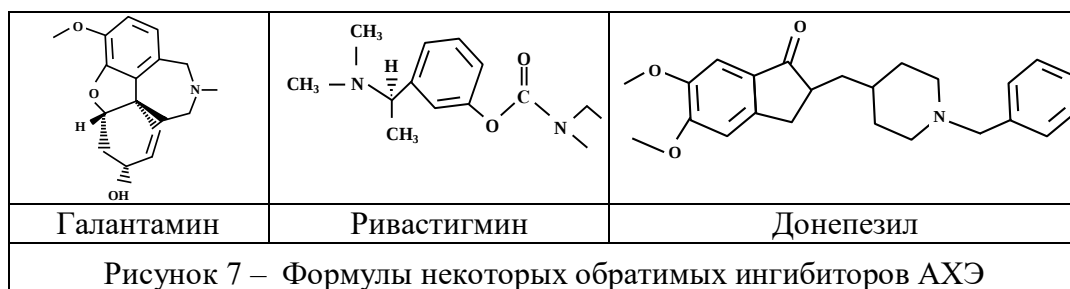
[72,78-82]. Так, L-аргинин является субстратом для NO-синтаз и усиливает продукцию оксида азота; метиловый эфир N^G-нитро-L-аргинина (L-NAME) является неселективным ингибитором NO-синтаз; N^ω-пропил-L-аргинин – высоко селективный ингибитор NOS-I; N⁵-(1-иминоэтил)-l-орнитин (L-NIO) – ингибитор NOS-III; N-[[3-(аминоэтил)фенил]метил]этанимидамид (1400W) – высокоэффективный селективный ингибитор NO-II; S-нитрозодиолы – эндогенные доноры NO; 2-фенил-4,4,5,5-тетраметилимидазолин-1-оксил-3-оксид (PTIO) – является ловушкой для NO [74].

Подавить активность NOS можно также с помощью блокатора синтеза белка циклоспорина А [83] или антисенсов, инактивирующих мРНК данного фермента [75, 78].

Роль оксида азота в процессах нейродегенерации не подвергается сомнению [84, 85], однако вопрос о перспективности разработки модуляторов цикла NO в интересах лечения последствий тяжелых отравлений нейротоксикантами остается открытым.

Обратимые ингибиторы АХЭ

Использование обратимых ингибиторов АХЭ (ОИАХЭ) центрального действия в схемах лечения нейродегенеративных заболеваний началось более 30 лет назад и оказалось весьма перспективным направлением. Донепезил, ривастигмин, галантамин (рисунок 7) и другие препараты широко используются для терапии болезней Альцгеймера, Паркинсона, деменции [86-89]. Такрин, первый представитель данной группы, сейчас не используется из-за высокой гепатотоксичности.



ОИАХЭ обратимо блокируют активность как ацетилхолинэстеразы, так и бутирилхолинэстеразы. В случае ингибирования АХЭ накапливающийся в синаптической щели ацетилхолин усиливает холинергическую нейротрансмиссию (рисунок 8), что и является основой прокогнитивных эффектов ОИАХЭ [87].

Как отмечалось выше, обратимые ингибиторы АХЭ целесообразно сочетать с глутатином. Весьма вероятно, что комплексное использование ОИАХЭ с другими нейропротекторами также окажется эффективным при лечении нарушений ЦНС после тяжелых отравлений нейротоксикантами. В этом случае можно говорить о реализации принципа мультитаргетной терапии.

Примером мультитаргетной терапии при нейродегенерации, например, является сочетанное использование ОИАХЭ и мемантина (ингибитор каналов NMDA-рецепторов) при нейродегенерации. Усиление холинергической передачи с участие ингибиторов АХЭ потенцирует способность мемантина ослаблять эксайтотоксичность, обусловленную глутаматом [90].

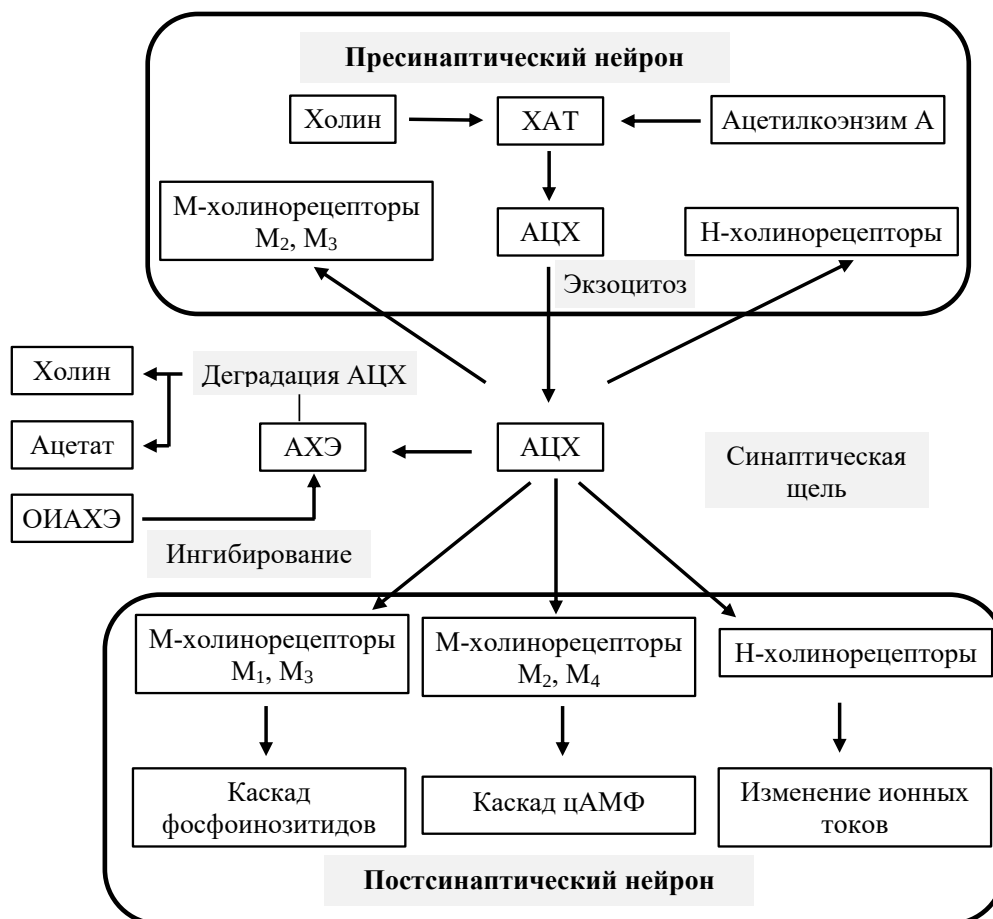


Рисунок 8— Холинергическая нейротрансмиссия и механизм действия обратимых ингибиторов АХЭ [87].

Примечания: АХЭ – ацетилхолинэстераза; АЦХ – ацетилхолин; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат; ХАТ – холинацетилтрансфераза

Перспективы мультитаргетной терапии связаны с синтезом таких соединений, в которых молекулы препаратов с различной направленностью связаны. Как пример – создание комплексного соединения, включающего, галантамин и мемантин (рисунок 9).

Мультитаргетные препараты для лечения нейродегенерации и иных заболеваний именуется иногда как multitarget-directed ligands (MTDLs) [91, 92]. В них могут сочетаться различные фармакологические эффекты.

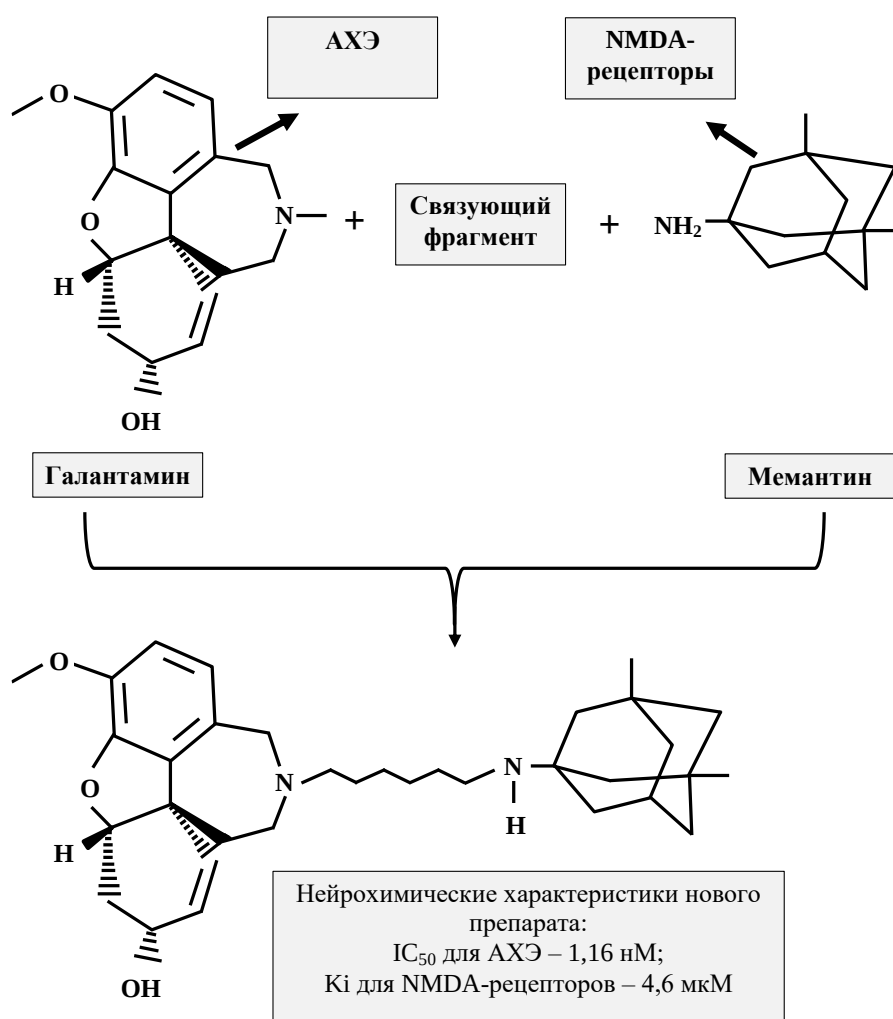


Рисунок 9 – Пример создание мультитаргетного препарата на основе галантамина и мемантина для лечения нейродегенерации [90]

Например, донекоприд (рисунок 10) обладает свойствами частичного агониста 5-HT₄-серотониновых рецепторов (прокогнитивное действие) и обратимого ингибитора холинэстераз [93], соединение DL-0410 (рисунок 10) ингибирует холинэстеразы и H₃-гистаминовые рецепторы [94], препарат ба на основе ривастигмина (рисунок 10) не только блокирует холинэстеразы, но и хелатирует металлы, проявляет свойства антиоксиданта [95], агент ВУУТ-25 тормозит активность холинэстераз и является смешанным антагонистом/обратным агонистом⁶ H₃-рецепторов гистамина [96].

Ингибиторы каспаз

Каспазы относятся к протеазам, расщепляющим полипептидную цепь после аспартата. Играют важную роль в процессах программируемой гибели клеток и воспалении. Можно считать, что данные ферменты имеют непосредственное отношение к

⁶ Обратными (инверсивными) агонистами принято называть соединения, ингибирующие конститутивную (т.е. в отсутствие агонистов) активность рецепторов.

процессам нейродегенерации. Установлено повышение активности различных каспаз при болезнях Альцгеймера и Паркинсона, хорее Гентигтона, боковом амиотрофическом склерозе [100].

Донекоприд (MR-31147) [93]	Препарат WBQ-5187 [94]	Препарат DL-0410 [95]
Препарат ВУУТ-25 [97]	Соединение 41 [98]	Соединение 6a [96]
Соединение DPH6 [99]		
Рисунок 10 – Примеры мультитаргетных средств, перспективных для лечения нейродегенерации		

Эндогенные ингибиторы каспаз рассматриваются как антиапоптотические факторы. К таковым, например, относится пресинаптический белок α -синуклеин. В работе [8] установлена способность α -синуклеина человека тормозить апоптоз в клетках нейробластомы SH-SY5Y (опыты *in vitro*, апоптоз инициировали внесением в инкубационную среду этопозида, церамида C2 или 1-метил-4-фенилпиридиния⁷). Угнетение апоптоза вызывал не только α -синуклеин, но и его мутантная форма A30P (аланин в положении «30» заменен на пролин). Мутантная форма синуклеина типа Аланин⁵³Треонин была неэффективной. Антиапоптотическая активность α -синуклеина реализовалась за счет угнетения каспазы-3, но не каспазы-9. Биологические свойства α -синуклеина в данной модели эксперимента, по-видимому, определяет полипептидный фрагмент СОО-терминали, включающий 20 аминокислотных остатков. Защитные эффекты α -синуклеина в отношении апоптотической гибели проявлялись только в клетках нейронов. α -Синуклеин не влиял на некротическую гибель клеток. Предположено, что нейропротективное действие белка реализуется не только за счет ингибирования каспазы-

⁷ Чаще обозначают аббревиатурой MPP+.

3. Возможны и другие механизмы: модуляция экспрессии фактора транскрипции P53, c-Jun-NH₂-терминальной протеинкиназы, каскада PI₃/Akt и др. [8].

Индукция экспрессии каспаз (up-regulation) является одним из факторов нейродегенерации и воспаления [101], поэтому модуляция активности ферментов данной группы рассматривается в качестве направления лечения различных видов патологии [101-103]. О перспективах ингибиторов каспаз для лечения нейродегенерации говорить преждевременно. Вместе с тем информация на этот счет имеется. Так, ингибитор каспазы-3 M826⁸ ослаблял нейротоксические эффекты малоната у крыс (модель хорей Гентигтона). Нейропротекторный потенциал M826 был сопоставим с таковым для ингибитора каналов NMDA-рецепторов МК-801 [104]. Ингибитор M826 ослаблял нейродегенерацию и в модели ишемического поражения головного мозга [105]. Нейротоксичность 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина⁹, 3-нитропропионовой кислоты и малоната снижал другой ингибитор каспаз – гидрат (3S)-5-(2,6-дифторфенокси)-3-[[[(2S)-3-метило-1-оксо-2-[(2-хинолинилкарбонил)амино]бутил]-амино]-4-оксо-пентановой кислоты [106]. Существуют также ингибиторы каспаз пептидной природы: belnacasan, emricasan, nivicasan, pralnacasan и др. [101].

Препараты иных групп. Другие мультитаргетные агенты

Латрепирдин (димебон) – является антигистаминным средством. Предложен для лечения болезни Альцгеймера. Предполагается, что нейропротекторное действие препарата связано с ингибированием провоспалительного цитокина фактора некроза опухолей-альфа (ФНО-α) [107]. Данные клинических испытаний не подтверждают эффективность препарата в схемах лечения болезни Альцгеймера [108].

Препарат WBQ-5187 (рисунок 10) – мультитаргетный агент. Является производным морацина М (ингибитор фосфодиэстераз) и клиохинола (противомикробное средство). Проявляет свойства антиоксиданта, ингибирует фосфодиэстеразу, ослабляет процессы воспаления в ЦНС, тормозит процессы некротической гибели нейронов гиппокампа, проявляет выраженную прокогнитивную активность. Легко преодолевает гематоэнцефалический барьер [94].

Мультитаргетные препараты на основе пропаргиламина – комплексные мультитаргетные препараты, включающие донепезил, пропаргиламин и 8-гидроксихинолин, ингибируют холинэстеразы, МАО и хелатируют металлы [109]. Агент

⁸ 3-((2S)-2-[5-третбутил-3-((4-метил-1,2,5-оксадиазо-3-ил)метил)амино]-2-оксопирозин-1(2H)-ил]бутаноил)амино)-5-[гексил (метил)амино]-4-оксопентановая кислота.

⁹ Прекурсор упомянутого выше MPP⁺.

DPH6 (рисунок 10) достоверно ослаблял амнезирующее действие скополамина и вызывал прокогнитивные эффекты в тесте пассивного избегания (эксперименты на мышах-самцах линии C57BL/6J) [99].

Мультитаргетные препараты на основе бензилиденеинданонов проявляют свойства антиоксидантов, хелаторов металлов, ингибиторов МАО. Наиболее активным оказался препарат 41 (рисунок 10) [98].

Закключение. Таким образом, нейропротекторы представляют важнейший класс препаратов, использование которых необходимо при коррекции нарушений ЦНС после тяжелых отравлений нейротоксикантами. Очевидно, что решение такой задачи предполагает применение достаточно сложных комплексов лекарственных средств различной направленности. Кроме того, схемы должны включать и лекарственные средства, являющиеся патогенетическими для конкретной интоксикации. В частности, у данной категории больных должны использоваться средства для устранения инсомнических, психотических, амнестических, неврологических и иных расстройств: снотворные, нормотимики, нейролептики и пр. Возможно использование средств, модулирующих системы нейротрофических факторов, в интересах лечения токсических энцефалопатий. Перспективным следует считать и направление исследований по синтезу и оценке биологической активности мультитаргетных препаратов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1 Можокина Г. Н., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Проблема нейротоксичности лекарственных препаратов при лечении больных туберкулезом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 10. – С. 58-63.

2 Постников С. С., Костылева М. Н., Грацианская А. Н., Ермилин А. Е. и др. Нейротоксичность лекарств // Качественная клиническая практика. – 2017. – № 4. – С. 68-67.

3 Ахматханова С.М., Казакова Ю.А., Карпов С.М., Шевченко П.П. Алкогольная энцефалопатия: современные методы лечения // Усп. соврем. естествознания. – 2014. – № 6. – С. 22–23.

4 Ненастьева А.М., Усманова Н.Н., Пинская Н.В. Применение α -липоевой кислоты при лечении алкогольной полинейропатии // Наркология. – 2015. – № 12. – С. 18–22.

5 Поварова О.В., Медведев О.С. Нейропротекторное действие витамина К // Экспер. и клинич. фармакол. – 2015. – Т. 78, № 10. – С. 40–44.

6 Chen Y. Organophosphate-induced brain damage: mechanisms, neuropsychiatric and neurological consequences, and potential therapeutic strategies // *Neurotoxicology*. – 2012. – Vol. 33, № 3. – P. 391–400.

7 Kaur S., Singh S., Chahal K.S., Prakash A. Potential pharmacological strategies for the improved treatment of organophosphate-induced neurotoxicity // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 92, № 11. – P. 893–911.

8 Li W., Lee M.K. Antiapoptotic property of human α -synuclein in neuronal cell lines is associated with the inhibition of caspase-3 but not caspase-9 activity // *J. Neurochem.* – 2005. – Vol. 93, № 6. – P. 1542–1550.

9 Snigdha S., Smith E.D., Prieto G.A., Cotman C.W. Caspase-3 activation as a bifurcation point between plasticity and cell death // *Neurosci. Bull.* – 2012. – Vol. 28, № 1. – P. 14–24.

10 Hofer M.J., Campbell I.L. Immunoinflammatory diseases of the central nervous system - the tale of two cytokines // *Br. J. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 173, № 4. – P. 716–728.

11 Leeds P.R., Yu F., Wang Z., Chiu C.T., Zhang Y., Leng Y., Linares G.R., Chuang D.M. A new avenue for lithium: intervention in traumatic brain injury // *ACS Chem. Neurosci.* – 2014. – Vol. 5, № 6. – P. 422–433.

12 Шабанов П.Д. Доказательность нейропротекторных эффектов полипептидных препаратов: нерешенные вопросы // *Нервные болезни*. – 2011. – № 1(4). – С. 17–20.

13 Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные и нейропротекторные средства // *Экспер. и клинич. фармакол.* – 2007. – Т. 70, № 4. – С. 44–58.

14 Васильев С.А. Нейрометаболическая терапия острых тяжелых отравлений: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Петербургский НИИ скорой помощи имени И.И. Джанелидзе. – СПб., 2008. – 35 с.

15 Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии: Пособие для врачей. – СПб., 2005. – 36 с.

16 Шабанов П.Д. Сукцинатсодержащие нейропротекторы // *Поликлиника*. – 2014. – № 5–1. – С. 32–34.

17 Ливанов Г.А., Мороз В.В., Батоцыренов Б.В., Лодягин А.Н., Андрианов А.Ю., Базарова В.Г. Пути фармакологической коррекции последствий гипоксии при критических состояниях у больных с острыми отравлениями // *Анестезиол. и реаниматол.* – 2003. – № 2. – С. 51.

18 Чухрова М.Г., Федоров А.В., Захаров В.В. Цитофлавин в комплексном лечении больных с алкогольной зависимостью // *Профилактическая и клиническая медицина*. – 2005. – № 4. – С. 104–107.

19 Шевчук М.К., Лычаков А.В., Колбасов С.Е., Саватеева Т.Н., Любимов Ю.А., Мелихова М.В., Саватеев А.В. Цитофлавин в экспериментальной терапии хронической алкогольной интоксикации // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2005. – Т. 105, № 6. – С. 80.

20 Ивницкий Ю.Ю., Головки А.И., Софронов Г.А. Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма: Учебное пособие для слушателей факультета руководящего состава медицинской службы. – СПб.: Изд-во ВМедА им. С.М.Кирова, 1998. – 82 с.

21 Traini E., Bramanti V., Amenta F. Choline alphoscerate (alpha-glyceryl-phosphorylcholine) an old choline- containing phospholipid with a still interesting profile as cognition enhancing agent // Curr. Alzheimer Res. – 2013. – Vol. 10, № 10. – P. 1070–1079.

22 Виноградов О.И., Даминов В.Д., Рыбалко Н.В. Применение холина альфосцерата (глиатилин) у пациентов с ишемическим инсультом // Новости медицины и фармации. – 2014. – № 518. – С. 17–19.

23 Сергеев Д.В. Когнитивные нарушения: альтернативные возможности коррекции // Нервные болезни. – 2015. – № 3. – С. 24–28.

24 Gareri P., Castagna A., Cotroneo A.M., Putignano S., De Sarro G., Bruni A.C. The role of citicoline in cognitive impairment: pharmacological characteristics, possible advantages, and doubts for an old drug with new perspectives // Clin. Interv. Aging. – 2015. – Vol. 10. – P. 1421–1429.

25 Roberti G., Tanga L., Michelessi M., Quaranta L., Parisi V., Manni G., Oddone F. Cytidine 5'-diphosphocholine (Citicoline) in glaucoma: rationale of its use, current evidence and future perspectives // Int. J. Mol. Sci. – 2015. – Vol. 16, № 12. – P. 28401–28417.

26 Строков И.А., Фокина А.С., Головачева В.А., Федорова О.С. Альфа-липоевая кислота в лечении диабетической полинейропатии // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 5. – С. 50–55.

27 Oh J., Kim J.S. Compound K derived from ginseng: neuroprotection and cognitive improvement // Food Funct. – 2016. – Vol. 7, № 11. – P. 4506–4515.

28 Белоусова М.А., Токарева О.Г., Городецкая Е.А., Каленикова Е.И., Медведев О.С. Нейропротекторная эффективность внутривенного введения убихинона на модели необратимой ишемии головного мозга у крыс // Бюл. exper. биол и мед. – 2016. – Т. 161, № 2. – С. 205–207.

29 Lance J., McCabe S., Clancy R.L., Pierce J. Coenzyme Q10 – a therapeutic agent // Medsurg. Nurs. – 2012. – Vol. 21, № 6. – P. 367–371.

30 Salama M., Yuan T.F., Machado S., Murillo-Rodríguez E., Vega J.A., Menéndez-González M., Nardi A.E., Arias-Carrión O. Co-enzyme Q10 to treat neurological disorders: basic mechanisms, clinical outcomes, and future research direction // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. – 2013. – Vol. 12, № 5. – P. 641–664.

31 Шустов Е.Б., Кашуро В.А., Батоцыренова Е.Г., Золотоверхая Е.А., Ким А.Е., Кострова Т.А. Полипrenoлы как перспективные нейрофармакологические средства // *Биомедицина*. – 2020, – Т.16, № 3, – С. 125-129.

32 Кострова Т.А., Батоцыренова Е.Г., Золотоверхая Е.А., Кубарская Л.Г., Кашуро В.А., Краснов К.А. Влияние виолуровой кислоты на антиоксидантную систему в отдаленный период после отравления тиопенталом натрия // *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. – 2021. – Т. 22. – С. 551-561.

33 Faden A.I., Wu J., Stoica B.A., Loane D.J. Progressive inflammation-mediated neurodegeneration after traumatic brain or spinal cord injury // *Br. J. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 173, № 4. – P. 681–691.

34 Vo T.M., Perry P., Ellerby M., Bohnert K. Is lithium a neuroprotective agent? // *Ann. Clin. Psychiatry*. – 2015. – Vol. 27, № 1. – P. 49–54.

35 Yu F., Wang Z., Tchantchou F., Chiu C.T., Zhang Y., Chuang D.M. Lithium ameliorates neurodegeneration, suppresses neuroinflammation, and improves behavioral performance in a mouse model of traumatic brain injury // *J. Neurotrauma*. – 2012. – Vol. 29, № 2. – P. 362–374.

36 Moosavi F., Hosseini R., Saso L., Firuzi O. Modulation of neurotrophic signaling pathways by polyphenols // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2015. – Vol. 10. – P. 23–42.

37 Соловьев В.Б., Генгин М.Т. Роль нейропептидов и ферментов их обмена в адаптационных процессах и регуляции метаболизма при физической работе. – М.: Общество с ограниченной ответственностью "Актуальность. РФ", 2015. – 220 с.

38 Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А., Шарабанов А.В., Козлов В.К., Коваленко А.Л. Эффективность пептидного продукта из гипофиза Северного оленя в качестве антиоксидантного средства при сочетанном воздействии светового десинхроноза и депримирующего токсиканта // *Антибиотики и химиотерапия* – 2021. – Т. 66, № 7-8. – С. 20-29.

39 Умнов Р.С., Линькова Н.С., Хавинсон В.Х. Нейропротекторные эффекты пептидных биорегуляторов у людей разного возраста: обзор литературы // *Усп. геронтол.* – 2013. – Т. 26, № 4. – С. 671–678.

40 Agar E. The role of cannabinoids and leptin in neurological diseases // *Acta Neurol. Scand.* – 2015. – Vol. 132, № 6. – P. 371–380.

41 Nekoui A., Del Carmen Escalante Tresierra V., Abdolmohammadi S., Shedid D., Blaise G. Neuroprotective effect of erythropoietin in postoperation cervical spinal cord injury: case report and review // *Anesth. Pain Med.* – 2015. – Vol. 5, № 6. – Article e28849. – 4 p.

42 Козловский И.И., Андреева Л.А., Козловская М.М., Надорова А.В., Колик Л.Г. О роли опиоидной системы в формировании особенностей анксиолитического действия пептидного препарата селанка // *Экспер. и клинич. фармакол.* – 2012. – Т. 75, № 2. – С. 10–13.

43 Гусев Е.И., Скворцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта. I. Первичная нейропротекция // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2002. – Т. 102, № 5. – Прилож. – С. 3–16.

44 Бодиенкова Г.М., Боклаженко Е.В. Роль нейротрофического фактора головного мозга в механизмах развития нейроинтоксикации ртутью // *Усп. соврем. естествознания.* – 2015. – № 5. – С. 105–108.

45 Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А., Шарабанов А.В. Фармакологическая коррекция отдаленных последствий острого тяжелого отравления тиопенталом натрия в условиях хронического светового десинхроноза // *Биомедицина.* – 2021. – Т. 17, № 3. – С. 23–28.

46 Belluardo N., Mudò G., Blum M., Fuxe K. Central nicotinic receptors, neurotrophic factors and neuroprotection // *Behav. Brain Res.* – 2000. – Vol. 113, № 1–2. – P. 21–34.

47 Carvalho I.M., Coelho P.B., Costa P.C., Marques C.S., Oliveira R.S., Ferreira D.C. Current neurogenic and neuroprotective strategies to prevent and treat neurodegenerative and neuropsychiatric disorders // *Neuromolecular Med.* – 2015. – Vol. 17, № 4. – P. 404–422.

48 Ляшенко А.А., Уваров В.Ю. К вопросу о систематизации цитокинов // *Усп. соврем. биол.* – 2001. – Т. 121, № 6. – С. 589–603.

49 Степаничев М.Ю. Цитокины как нейромодуляторы в центральной нервной системе // *Нейрохимия.* – 2005. – Т. 22, № 1. – С. 5–11.

50 Niwa M., Nitta A., Yamada K., Nabeshima T. The roles of glial cell line-derived neurotrophic factor, tumor necrosis factor- α , and an inducer of these factors in drug dependence // *J. Pharmacol. Sci.* – 2007. – Vol. 104, № 2. – P. 116–121.

51 Нейропептиды и ростовые факторы мозга. Информационно-справочное издание / Составитель О.А.Гомазков. – М., 2002. – 239 с.

52 Messer C.J., Eisch A.J., Carlezon W.A. Jr., Whisler K., Shen L., Wolf D.H., Westphal H., Collins F., Russell D.S., Nestler E.J. Role for GDNF in biochemical and behavioral adaptations to drugs of abuse // *Neuron.* – 2000. – Vol. 26, № 1. – P. 247–257.

53 Sariola H., Saarma M. Novel functions and signalling pathways for GDNF // *J. Cell Sci.* – 2003. – Vol. 116. – Pt. 19. – P. 3855–3862.

54 Lindholm P., Saarma M. Novel CDNF/MANF family of neurotrophic factors // *Dev. Neurobiol.* – 2010. – Vol. 70, № 5. – P. 360–371.

55 Гомазков О.А. Старение мозга и нейротрофины. Клеточные и молекулярные принципы нейротрофической терапии. – М.: Изд-во ИКАР, 2011. – 92 с. URL: <http://www.ibmc.msk.ru/content/monography/GomazkovOA3.pdf>

56 Holtzman D.M., Mobley W.C. Neurotrophic factors and neurologic disease // *West J. Med.* – 1994. – Vol. 161, № 3. – P. 246–254.

57 Tyler W.J., Alonso M., Bramham C.R., Pozzo-Miller L.D. From acquisition to consolidation: on the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal-dependent learning // *Learn. Mem.* – 2002. – Vol. 9, № 5. – P. 224–237.

58 Рудницкая Е.А., Колосова Н.Г., Стефанова Н.А. Нейротрофическое обеспечение головного мозга в онтогенезе и при развитии нейродегенеративных заболеваний // *Вестн. Моск. Ун-та. Сер. 16. Биология.* – 2016. – № 4. – С. 72–82.

59 Sohrabji F., Lewis D.K. Estrogen-BDNF interactions: implications for neurodegenerative diseases // *Front. Neuroendocrinol.* – 2006. – Vol. 27, № 4. – P. 404–414.

60 Ведунова М.В., Сахарнова Т.А., Митрошина Е.В., Мухина И.В. Антигипоксические свойства нейротрофического фактора головного мозга при моделировании гипоксии в диссоциированных культурах гиппокампа // *Соврем. технол. в мед.* – 2012. – № 4. – С. 17–23.

61 Spina M.B., Squinto S.P., Miller J., Lindsay R.M., Hyman C. Brain-derived neurotrophic factor protects dopamine neurons against 6-hydroxydopamine and N-methyl-4-phenylpyridinium ion toxicity: involvement of the glutathione system // *J. Neurochem.* – 1992. – Vol. 59, № 1. – P. 99–106.

62 Almeida R.D., Manadas B.J., Melo C.V., Gomes J.R., Mendes C.S., Grãos M.M., Carvalho R.F., Carvalho A.P., Duarte C.B. Neuroprotection by BDNF against glutamate-induced apoptotic cell death is mediated by ERK and PI3-kinase pathways // *Cell Death Differ.* – 2005. – Vol. 12, № 10. – P. 1329–1343.

63 Leal G., Comprido D., Duarte C.B. BDNF-induced local protein synthesis and synaptic plasticity // *Neuropharmacology.* – 2014. – Vol. 76. – Pt. C. – P. 639–656.

64 Pollack S.J., Harper S.J. Small molecule Trk receptor agonists and other neurotrophic factor mimetics // *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* – 2002. – Vol. 1, № 1. – P. 59–80.

65 Sofroniew M.V., Howe C.L., Mobley W.C. Nerve growth factor signaling, neuroprotection, and neural repair // *Annu. Rev. Neurosci.* – 2001. – Vol. 24. – P. 1217–1281.

66 Steiner J.P., Nath A. Neurotrophin strategies for neuroprotection: are they sufficient? // *J. Neuroimmune Pharmacol.* – 2014. – Vol. 9, № 2. – P. 182–194.

- 67 Гривенников И.А. Молекулярно-генетические подходы к пептидной фармакотерапии нейродегенеративных заболеваний: автореф. дис. ... доктора биол. наук / Науч.-исслед. ин-т фармакологии РАМН. – М., 2008. – 42 с.
- 68 Hudson S.A., Tabet N. Acetyl-L-carnitine for dementia // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2003. – № 2. – Article CD003158.
- 69 Генрихс Е.Е., Бобров М.Ю., Андрианова Е.Л., Грецкая Н.М., Лыжин А.А., Блаженнова А.В., Фрумкина Л.Е., Безуглов В.В., Хаспекоев Л.Г. Модуляторы эндогенной каннабиноидной системы как нейропротекторы // *Анналы клинич. и экспер. неврол.* – 2010. – Т. 4, № 4. – С. 37–42.
- 70 Sarne Y., Asaf F., Fishbein M., Gafni M., Keren O. The dual neuroprotective-neurotoxic profile of cannabinoid drugs // *Br. J. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 163, № 7. – P. 1391–1401.
- 71 Zhang M., Martin B.R., Adler M.W., Razdan R.J., Kong W., Ganea D., Tuma R.F. Modulation of cannabinoid receptor activation as a neuroprotective strategy for EAE and stroke // *J. Neuroimmune Pharmacol.* – 2009. – Vol. 4, № 2. – P. 249–259. sufficient? // *J. Neuroimmune Pharmacol.* – 2014. – Vol. 9, № 2. – P. 182–194.
- 72 Calabrese V., Mancuso C., Calvani M., Rizzarelli E., Butterfield D.A., Stella A.M. Nitric oxide in the central nervous system: neuroprotection versus neurotoxicity // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2007. – Vol. 8, № 10. – P. 766–775.
- 73 Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э. Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов. – СПб.: Невский диалект. – 2000. – 297 с.
- 74 Охотин В.Е., Калиниченко С.Г., Дудина Ю.В. NO-ергическая трансмиссия и NO как объемный нейромедиатор. Влияние NO на механизмы синаптической пластичности и эпилептогенез // *Усп. физиол. наук.* – 2002. – Т. 33, № 2. – С. 41–55.
- 75 Kolesnikov Y.A., Pan Y.X., Babey A.M., Jain S., Wilson R., Pasternak G.W. Functionally differentiating two neuronal nitric oxide synthase isoforms through antisense mapping: evidence for opposing NO actions on morphine analgesia and tolerance // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 1997. – Vol. 94, № 15. – P. 8220–8225.
- 76 Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Реутов В.П. Оксид азота и NO-синтазы в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях // *Биохимия.* – 2000. – Т. 65, № 4. – С. 485–503.
- 77 Серая И.П., Нарциссов Я.Р. Современные представления о биологической роли оксида азота // *Усп. соврем. биол.* – 2002. – Т. 122, № 3. – С. 249–258.

- 78 Cao J.L., Zeng Y.M., Zhang L.C., Gu J., Liu H.F., Zhou W.H., Yang G.D. NO mediated increase of Fos protein and NMDA_{1A} R mRNA expression in rat spinal cord during morphine withdrawal // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2001. – Vol. 22, № 6. – P. 505–511.
- 79 Li J., Li X., Pei G., Qin B.Y. Correlation between inhibitions of morphine withdrawal and nitric-oxide synthase by agmatine // *Zhongguo Yao Li Xue Bao.* – 1999. – Vol. 20, № 4. – P. 375–380.
- 80 Medvedev I.O., Dravolina O.A., Besspalov A.Y. Differential effects of nitric oxide synthase inhibitor, 7-nitroindazole, on discriminative stimulus and somatic effects of naloxone in morphine-dependent rats // *Eur. J. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 377, № 2–3. – P. 183–186.
- 81 Ozek M., Uresin Y., Gungor M. Comparison of the effects of specific and nonspecific inhibition of nitric oxide synthase on morphine analgesia, tolerance and dependence in mice // *Life Sci.* – 2003. – Vol. 72, № 17. – P. 1943–1951.
- 82 Pineda J., Torrecilla M., Martin-Ruiz R., Ugedo L. Attenuation of withdrawal-induced hyperactivity of locus coeruleus neurones by inhibitors of nitric oxide synthase in morphine-dependent rats // *Neuropharmacology.* – 1998. – Vol. 37, № 6. – P. 759–767.
- 83 Homayoun H., Khavandgar S., Namiranian K., Dehpour A.R. The effect of cyclosporin A on morphine tolerance and dependence: involvement of L-arginine/nitric oxide pathway // *Eur. J. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 452, № 1. – P. 67–75.
- 84 Balez R., Ooi L. Getting to NO Alzheimer's disease: Neuroprotection versus neurotoxicity mediated by nitric oxide // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2016. – Vol. 2016. – Article ID 3806157. – 8 p.
- 85 Boje K.M. Nitric oxide neurotoxicity in neurodegenerative diseases // *Front. Biosci.* – 2004. – Vol. 9. – P. 763–776.
- 86 Birks J.S., Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – № 4. – Article CD001191. – 82 p.
- 87 Campos C., Rocha N.B., Vieira R.T., Rocha S.A., Telles-Correia D., Paes F., Yuan T., Nardi A.E., Arias-Carrión O., Machado S., Caixeta L. Treatment of cognitive deficits in Alzheimer's disease: A psychopharmacological review // *Psychiatr. Danub.* – 2016. – Vol. 28, № 1. – P. 2–12.
- 88 Laver K., Dyer S., Whitehead C., Clemson L., Crotty M. Interventions to delay functional decline in people with dementia: a systematic review of systematic reviews // *BMJ Open.* – 2016. – Vol. 6, № 4. – Article e010767. – 13 p.
- 89 Matsunaga S., Kishi T., Yasue I., Iwata N. Cholinesterase inhibitors for Lewy Body disorders: A meta-analysis // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2015. – Vol. 19, № 2. – Article pyv086. – 15 p.

- 90 Prati F., Cavalli A., Bolognesi M.L. Navigating the chemical space of multitarget-directed ligands: from hybrids to fragments in Alzheimer's disease // *Molecules*. – 2016. – Vol. 21, № 4. – Article 466. – 12 p.
- 91 Cavalli A., Bolognesi M.L., Minarini A., Rosini M., Tumiatti V., Recanatini M., Melchiorre C. Multi-target-directed ligands to combat neurodegenerative diseases // *J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 51, № 3. – P. 347–372.
- 92 Morphy R., Rankovic Z. The physicochemical challenges of designing multiple ligands // *J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 49, № 16. – P. 4961–4970.
- 93 Lecoutey C., Hedou D., Freret T., Giannoni P., Gaven F., Since M., Bouet V., Ballandonne C., Corvaisier S., Malzert Fréon A., Mignani S., Cresteil T., Boulouard M., Claeysen S., Rochais C., Dallemagne P. Design of donecopride, a dual serotonin subtype 4 receptor agonist/acetylcholinesterase inhibitor with potential interest for Alzheimer's disease treatment // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2014. – Vol. 111, № 36. – P. E3825–E3830.
- 94 Wang Z., Wang Y., Wang B., Li W., Huang L., Li X. Design, synthesis, and evaluation of orally available clioquinol-voracin M hybrids as multitarget-directed ligands for cognitive improvement in a rat model of neurodegeneration in Alzheimer's disease // *J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 58, № 21. – P. 8616–8637.
- 95 Fang J., Li Y., Liu R., Pang X., Li C., Yang R., He Y., Lian W., Liu A.L., Du G.H. Discovery of multitarget-directed ligands against Alzheimer's disease through systematic prediction of chemical-protein interactions // *J. Chem. Inf. Model.* – 2015. – Vol. 55, № 1. – P. 149–164.
- 96 Li Y., Peng P., Tang L., Hu Y., Hu Y., Sheng R. Design, synthesis and evaluation of rivastigmine and curcumin hybrids as site-activated multitarget-directed ligands for Alzheimer's disease therapy // *Bioorg. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 22, № 17. – P. 4717–4725.
- 97 Huang W., Tang L., Shi Y., Huang S., Xu L., Sheng R., Wu P., Li J., Zhou N., Hu Y. Searching for the multi-target-directed ligands against Alzheimer's disease: discovery of quinoxaline-based hybrid compounds with AChE, H₃R and BACE 1 inhibitory activities // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 19, № 23. – P. 7158–7167.
- 98 Huang L., Lu C., Sun Y., Mao F., Luo Z., Su T., Jiang H., Shan W., Li X. Multitarget-directed benzylideneindanone derivatives: anti- β -amyloid (A β) aggregation, antioxidant/t, metal chelation, and monoamine oxidase B (MAO-B) inhibition properties against Alzheimer's disease // *J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 55, № 19. – P. 8483–8492.
- 99 Wang L., Esteban G., Ojima M., Bautista-Aguilera O.M., Inokuchi T., Moraleda I., Iriepa I., Samadi A., Youdim M.B., Romero A., Soriano E., Herrero R., Fernández Fernández A.P., Ricardo-Martínez-Murillo, Marco-Contelles J., Unzeta M. Donepezil + propargylamine + 8-

hydroxyquinoline hybrids as new multifunctional metal-chelators, ChE and MAO inhibitors for the potential treatment of Alzheimer's disease // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 80. – P. 543–561.

100 Vila M., Przedborski S. Targeting programmed cell death in neurodegenerative diseases // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2003. – Vol. 4, № 5. – P. 365–375.

101 Kudelova J., Fleischmannova J., Adamova E., Matalova E. Pharmacological caspase inhibitors: research towards therapeutic perspectives // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 66, № 4. – P. 473–482.

102 Poreba M., Szalek A., Kasperkiewicz P., Rut W., Salvesen G.S., Drag M. Small molecule active site directed tools for studying human caspases // *Chem. Rev.* – 2015. – Vol. 115, № 22. – P. 12546–12629.

103 Troy C.M., Jean Y.Y. Caspases: therapeutic targets in neurologic disease // *Neurotherapeutics.* – 2015. – Vol. 12, № 1. – P. 42–48.

104 Toulmond S., Tang K., Bureau Y., Ashdown H., Degen S., O'Donnell R., Tam J., Han Y., Colucci J., Giroux A., Zhu Y., Boucher M., Pikounis B., Xanthoudakis S., Roy S., Rigby M., Zamboni R., Robertson G.S., Ng G.Y., Nicholson D.W., Flückiger J.P. Neuroprotective effects of M826, a reversible caspase-3 inhibitor, in the rat malonate model of Huntington's disease // *Br. J. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 141, № 4. – P. 689–697.

105 Han B.H., Xu D., Choi J., Han Y., Xanthoudakis S., Roy S., Tam J., Vaillancourt J., Colucci J., Siman R., Giroux A., Robertson G.S., Zamboni R., Nicholson D.W., Holtzman D.M. Selective, reversible caspase-3 inhibitor is neuroprotective and reveals distinct pathways of cell death after neonatal hypoxic-ischemic brain injury // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277, № 33. – P. 30128–30136.

106 Yang L., Sugama S., Mischak R.P., Kiaei M., Bizat N., Brouillet E., Joh T.H., Beal M.F. A novel systemically active caspase inhibitor attenuates the toxicities of MPTP, malonate, and 3NP in vivo // *Neurobiol. Dis.* – 2004. – Vol. 17, № 2. – P. 250–259.

107 Алесенко А.В., Бачурин С.О., Гурьянова С.В., Каратасо Ю.О., Шевцова Е.Ф., Шингарова Л.Н. Фактор некроза опухолей-альфа – потенциальная мишень для нейропротектора димебона // *Биомед. химия.* – 2016. – Т. 62, № 4. – С. 418–425.

108 Sweetlove M. Phase III CONCEPT trial of latrepirdine. Negative results // *Pharm. Med.* – 2012. – Vol. 26, № 2. – P. 113–115.

109 Zindo F.T., Joubert J., Malan S.F. Propargylamine as functional moiety in the design of multifunctional drugs for neurodegenerative disorders: MAO inhibition and beyond // *Future Med. Chem.* – 2015. – Vol. 7, № 5. – P. 609–629.