

ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРИ РЕГУЛЮЮЧОГО ТИПУ ПРИ ШЕМІЧНИХ УШКОДЖЕННЯХ МОЗКУ

Донецький державний медичний університет ім. М. Горького

Донедавна здавалося, що знання патогенетичних механізмів розвитку ішемії мозку, які призводять до нейродегенеративних ушкоджень нервових клітин, стане надійною підставою для пошуку клінічно ефективних засобів лікування гострого ішемічного інсульту [1; 2]. Концепція «глутамат-кальцієвої ексайтотоксичності» (від *excite* — збуджувати) стала визначальною у скринінгу потенційних нейропротекторів. Ця концепція свідчить, що некроз або апоптоз нервових клітин при фокальній чи загальній ішемії мозку обумовлений надмірною активністю глутаматергічних нейронів і надмірним зростанням внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію (Ca^{2+}) в нейронах мозку, які збуджуються глутаматом [3].

Глутаматергічні синапси відіграють головну роль у міжнейронній передачі збудження у мозку. Медіаторами глутаматергічних нейронів є L-глутамінова (Glu) та L-аспарагінова кислоти — природні представники збуджуючих амінокислот (ЗАК). На стимуляцію глутаматергічного входу постсинаптичні нейрони відповідають генерацією збуджуючого постсинаптичного потенціалу (ЗПСП), в якому чітко виокремлюються швидкий і повільний компоненти. Швидкий компонент (термін наростання 3 мс) обумовлений активацією глутаматом іонпровідних «не NMDA» рецепторів. Один різновид цих рецепторів (Rs) вибірково активується 1-аміно-3-гідрокси-5-метилізоксазолпропіоною кислотою (AMPA, AMPA-Rs), другий —

каїновою кислотою (KA-Rs). Повільний компонент (термін наростання 20–24 мс) є результатом активації іонофорних NMDA-Rs, які вибірково активуються N-метил-D-аспартатом (NMDA). Запізнення активації NMDA-Rs обумовлене Mg^{2+} -блоком їх іонних каналів, який усувається попередньою деполяризацією (швидким компонентом ЗПСП), що супроводжує активацію AMPA- і KA-Rs, а за умов ішемії мозку — «гіпоксичною деполяризацією» [4].

Канали KA-Rs і більшості ізоформ AMPA-Rs є проникними переважно для іонів Na^+ . Іонним каналам NMDA-Rs властива висока Ca^{2+} -провідність, тому активація NMDA-Rs супроводжується підвищенням внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} , що індукує вивільнення в нейроплазму іонів Ca^{2+} , депонованих в ендоплазматичному ретикулумі. За фізіологічних умов сполучна активація «не NMDA»- і NMDA-рецепторів (а також метаботропних глутаматних рецепторів, mGlu-Rs) забезпечує не тільки передачу збудження (генерацію ЗПСП і ПД у постсинаптичних клітинах), але й процеси синаптичної пластичності: зміни ефективності й спрямованості передачі імпульсів у формі довготривалої потенціації (long-term potentiation, LTP), депотенціації (DP) або довготривалої депресії (LTD) синаптичної передачі. Ці зміни ведуть до утворення нових зв'язків між раніше функціонально не зв'язаними нейронами (або зворотного процесу), лежать в основі навчання, формування та збере-

ження слідів (енграм) пам'яті, організації адекватної («доцільної») поведінки.

За умов ішемії, коли утилізація глюкози переключується з аеробного шляху гліколізу на анаеробний і виникає дефіцит макроергів, різко знижується активність Na^+ -, K^+ -активованої АТФази плазматичних мембран. Результатом цього є порушення трансмембранного градієнта Na^+ та гіпоксична деполяризація нейронів (рис. 1). Внаслідок деполяризації терміналей ЗАК-ергічних аксонів підсилюється вивільнення глутамату. В постсинаптичних нейронах деполяризація полегшує відкриття Ca^{2+} -провідних каналів NMDA-Rs (з огляду на усунення їхнього Mg^{2+} -блоку), що викликається глутаматом. Концентрація Ca^{2+} у нейроплазмі зростає також внаслідок зміни вектора переносу іонів $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$ -обмінником і надходження зовнішніх іонів Ca^{++} через потенціальнозалежні (п/з) кальцієві канали. Підвищення цитозольної концентрації Ca^{2+} , яке досягається у цей спосіб, доповнюється утрудненим їхнім депонуванням через недостатню активність Ca^{2+} -АТФази ендоплазматичного ретикулуму (ЕПР). Збільшення у цитозолі концентрації Ca^{2+} на 3–4 порядки запускає ланцюг процесів глутамат- Ca^{2+} каскаду, які призводять клітини мозку до загибелі (див. рис. 1).

Оскільки основним шляхом надходження Ca^{2+} у нейрони є канали NMDA-Rs, то висока нейропротективна активність сполучення МК-801 (дизоцилпін), яка має властивість блокує катора каналів цих рецеп-

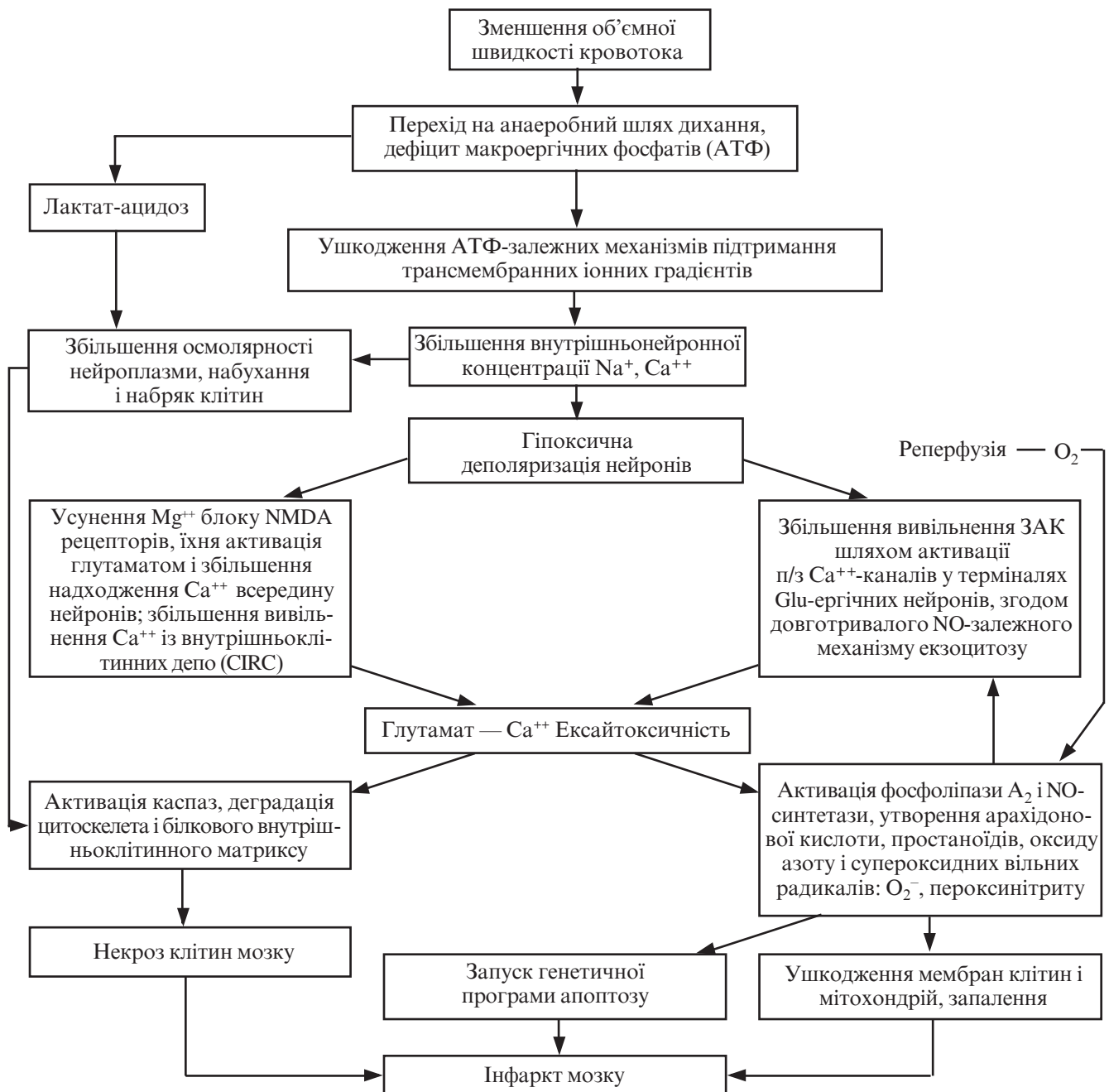


Рис 1. Патохімічні механізми ішемічного ушкодження мозку

торів, не була несподіваною. Введений за 1 год до оклюзії сонних артерій МК-801 запобігав дегенеративним ушкодженням нейронів гіпокампа у щижанок ($ED_{50} = 0,3$ мг/кг), а дозами 1–10 мг/кг — у більшості тварин у моделях загальної та фокальної ішемії [5]. Вражаючи результати цих досліджень обумовили пошуки церебропротекторів серед лігандів іонотропних глутаматних рецепторів (iGlu-Rs). На різних моделях ішемії було вивчено нейропротективні

властивості конкурентних блокувальників NMDA-Rs (CGS 19755, CPP) і AMPA-Rs (LY 293558, LY 377770, NBQX); неконкурентні антагоністи AMPA (GYKI 52466); блокатори алостеричних гліцинзв'язуючих (HA 966, 7-хлоркінуренова кислота, GV150526A) і поліамінзв'язуючих (іфенпродил) сайтів NMDA-Rs.

Оцінюючи терапевтичний потенціал високоафінних блокувальників каналів NMDA-Rs (дизоцилпін, CNS1102, фенциклідин), М. Rogawski [6]

відмітив, що ця група нейропротекторів спричинює численні побічні ефекти (нудоту, сонливість, руховий неспокій, запаморочення свідомості, делірій, галюцинації) у меншій мірі, ніж ті, які необхідні для нейропротекції. Він вважав, однак, що низькоафінні («швидкі») блокатори каналів NMDA-Rs (мемантин, декстрометорфан, ремацемід) мають перспективу клінічного застосування, через те що викликають побічні ефекти дозами, які перевищують рівень нейропро-

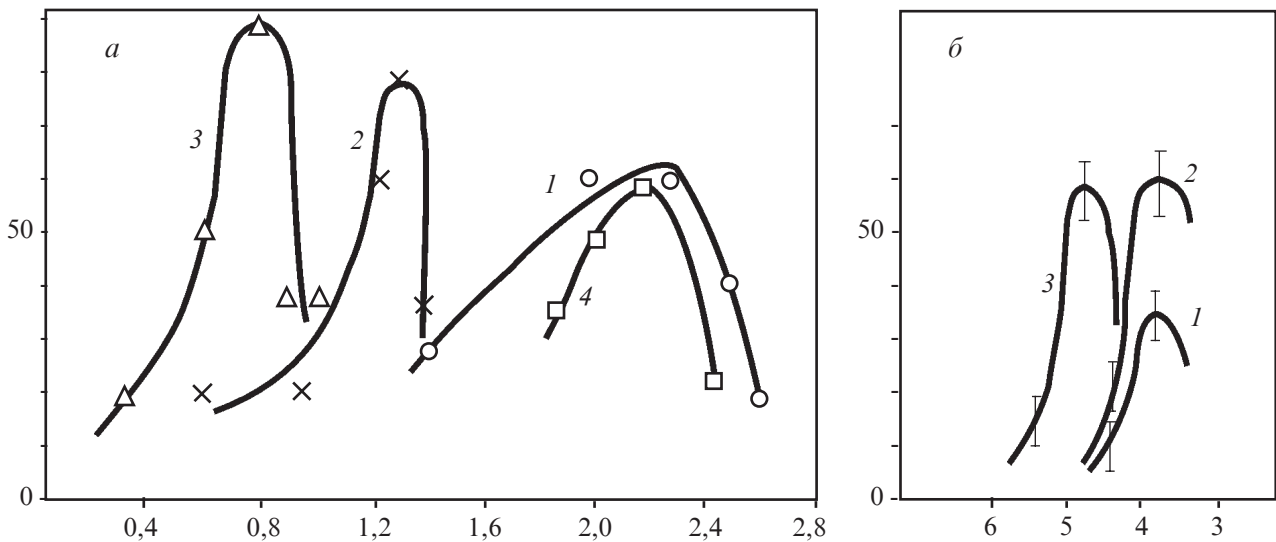


Рис. 2. Залежність приросту амплітуди пЗПСП нейронів зубчатої звивини гіпокампа щурів від концентрації (а) та антиамнезуючого ефекта від дози (б) ноотропів: пірацетаму (1), етимізолу (2), карбацетаму (3) та гліцину (4)

тективних. Проте в 1999 р. М. Fischer [7], узагальнюючи матеріали клінічних та багатоцентрових досліджень препаратів із потенційно можливими нейропротективними властивостями, дійшов висновку, що поки що не можна назвати жодного з них, який би мав значний і вірогідний вплив на позитивний клінічний результат при гострому ішемічному інсульті. Цей висновок — не прояв «медикаментозного нігілізму». Він відображає існування позитивної кореляції між ступенем нейропротекції і вираженістю побічних ефектів лігандів iGlu-Rs [8; 9]. Така кореляція передбачувана, оскільки основою і головного (нейропротекція), і побічних ефектів є пригнічення фізіологічних функцій глутаматергічної системи мозку. Ця система відіграє важливу роль у сприйнятті сенсорної інформації, забезпечуючи передачу нюхових, зорових, тактильних, термічних, кінестетичних та ноцицептивних сигналів, бере участь у формуванні рухових актів [10] і в пізнавальній діяльності: формуванні та пошуку слідів пам'яті, фіксації індивідуального досвіду і його емоційного забарвлення [11]. Порушення цих фізіологічних функцій проявляється у формі

побічних ефектів нейропротекторів групи конкурентних, неконкурентних блокувальних та алостеричних негативних модуляторів iGlu-Rs.

Таким чином, очевидно, що нейропротектори повинні не пригнічувати (паралізувати), а регулювати функції глутаматергічних синапсів, чинячи на них подвійний вплив.

Із існуючих до групи церебропротекторів регулюючого типу належить багато ноотропів. Через те, що вони є «нейрометаболічними стимуляторами» (А. И. Нисс, 1984), вони стимулюють також функцію глутаматергічних синапсів, підвищуючи їхню ефективність. При цьому ефективність синаптичної передачі зростає внаслідок полегшення індукції та формування стаціонарної фази довготривалої потенціації протягом багатьох годин. Феноменологічно підсилення довготривалої потенціації ноотропами проявляється зростанням амплітуди ЗПСП (отже, і підвищенням імовірності генерації ПД у постсинаптичних нейронах) і збільшенням у 2–3 рази тривалості феномену LTP. Ці властивості ноотропів є основою їхнього позитивного впливу на набуття тваринами навичок поведінки в радіальних та у лабі-

ринтах з багатьма дверима, а також їхньої антиамнезуючої дії в моделях скополамінової, електросудомної та інших форм амнезії [12].

Ноотропи можуть усувати надмірну функцію глутаматергічних синапсів і при цьому викликати такі ефекти: антиамнезуючий (рис. 2, а) на організменому рівні; на системному — збільшення транскалозальних потенціалів [13]; на клітинному — збільшення амплітуди пЗПСП (рис. 2, б), — зростають зі збільшенням дози (концентрації *in vitro*) до певної межі, перевищення якої супроводжується зниженням, а в подальшому і відсутністю ефекту. Повернення до вихідного рівня після попереднього підсилення функції Glu-ергічних синапсів свідчить про депотенціацію глутаматергічної передачі.

Феномен депотенціації може бути відтворений на зрізах гіпокампа (мишей) при реєстрації популяційних ЗПСП (пЗПСП), які відводяться від пірамідних нейронів радіального шару поля СА1 при ритмічній стимуляції колатералей Шаффера (КШ) [14]. На рис. 3 видно, що після високочастотної короткотривалої (60/с; 0,5 с) стимуляції КШ амплітуда пЗПСП зростає більше, ніж

удвічі (рис. 3, *a2*), і через 15–20 хв виходить на стаціонарний рівень, демонструючи довготривалу потенціацію (ЛТР) глутаматергічної передачі (рис. 3, *в*). Подальша низькочастотна тривала стимуляція (1/с, 15 хв) колатералей Шаффера різко знижує амплітуду пЗПСП (рис. 3, *a3*), але невдовзі амплітуда пЗПСП виходить на вихідний рівень, який перевищує високочастотній стимуляції [15]. В нашій лабораторії виявлено (рис. 4), що депотенціація, тобто нормалізація надмірної функції глутаматергічних синапсів, суттєво підсилюється під впливом ноотропів різної будови [16].

Як правило, ноотропи застосовують при залишкових явищах перенесеного інсульту. Досвід застосування пірацетаму у хворих (927 пацієнтів) у гострому періоді ішемічного інсульту, накопичений у багатоцентрових плацебо (контрольованих дослідженнях), свідчить, що внутрішньовенне його введення дозою 8–10 г/добу не пізніше 7 год від початку інсульту суттєво покращує неврологічний статус пацієнтів. При цьому не вдалося виявити вірогідний

вплив пірацетаму на смертність хворих у перші 3 міс від початку інсульту [17].

Гліцин (Gly), що давно відомий як гальмуючий медіатор гліцинергічних нейронів мозку, за сукупністю властивостей може бути віднесений до ноотропів — церебропротекторів регулюючого типу [18]. Він є лігандом NMDA-Rs, який взаємодіє з Gly-зв'язуючим сайтом цих рецепторів поза центром зв'язування глутамату. Алостерично підвищуючи спорідненість NMDA-Rs до глутамату, гліцин є обов'язковим учасником (ко-медіатором) процесу активації NMDA-Rs. Як і інші ноотропи, гліцин полегшує індукцію ЛТР [19] та підвищує ефективність глутаматергічних синапсів. Відповідно гліцин покращує навчання тварин простим формам поведінки, підвищує точність виконання завдань, яким навчають, знаходить антиамнезуючу дію в моделях скопліаційної та електросудомної амнезії.

Залежність антиамнезуючого ефекту від дози гліцину описується дзвоноподібною кривою (див. рис. 2, *б*), що свідчить про можливість депотенціації гліцином надмірної активності глутаматергічних синапсів. Дійсно, гліцин зменшує амплітуду ЗПСП, підсилених попередньою високочастотною стимуляцією глутаматергічного входу [19]. За даними Ю. Кузнецова, відтворений (див. рис. 3) низькочастотною стимуляцією колатералей Шаффера феномен депотенціації підсилюється після дії однакових концентрацій гліцину і пірацетаму (1 мМ) на 26 та 27 %.

У групі пацієнтів (200 осіб) з гострим ішемічним інсультом, які отримували гліцин сублінгвально дозою 1 г/добу не пізніше 6 год від початку інсульту впродовж 5 діб, спостерігали вірогідне зниження летальності порівняно з групою, яка отримувала плацебо. При застосуванні дози 2 г/добу відмічено лише тенденцію до зниження 3-місячної летальності. При інсульті середньої тяжкості регредієнтний перебіг спостерігали у 91 % хворих (плацебо — 74 %), а в групі тяжких хворих регредієнтний перебіг відмічено в 69 % випадків, тимчасом як із призначенням плацебо — у 31,5 % хворих [20].

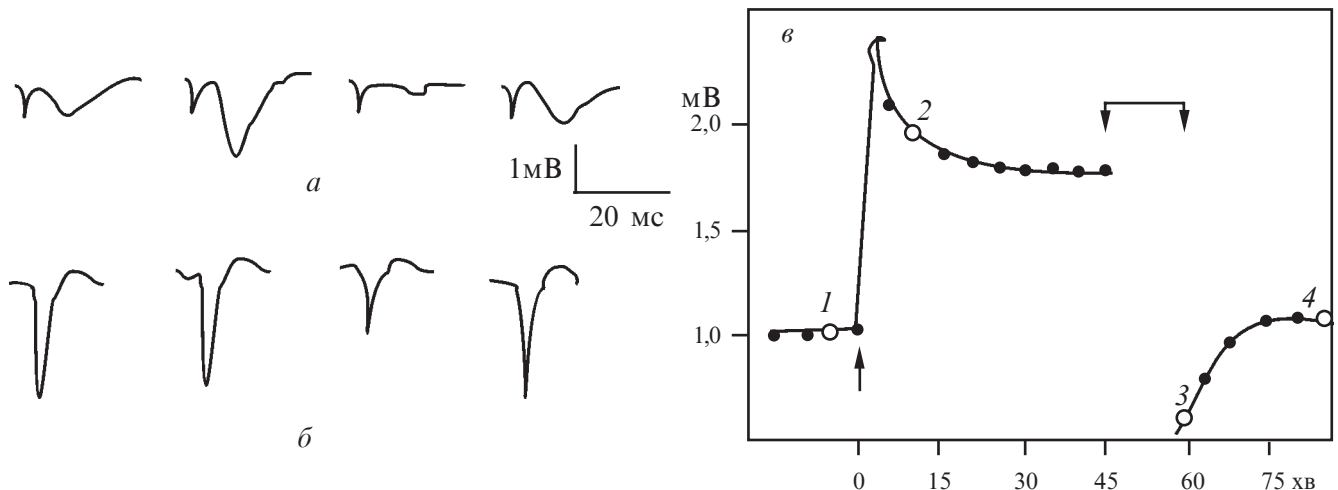


Рис. 3. Динаміка змін амплітуди пЗПСП пірамідних нейронів зони CA1 після високо- (60/с; 0,5 с) та низькочастотної (1/с; 15 хв) ритмічної стимуляції колатералей Шаффера (КШ): *a* — пЗПСП, які викликаються електричною стимуляцією КШ і відводяться в радіальному шарі в різні відтинки часу (1–4); *б* — популяційні антидромні потенціали дії пірамідних нейронів зони CA1, які викликаються електричною стиму-

ляцією альвеарних волоконць і відводяться в пірамідному шарі у ті ж проміжки часу, що й на *a*; *в* — динаміка змін амплітуди пЗПСП.

Однією стрілочкою позначено момент нанесення високої частотної, дужкою з двома стрілочками — період низькочастотної ритмічної стимуляції. По осі абсцис — час, хв; по осі ординат — амплітуда пЗПСП, мВ [16]

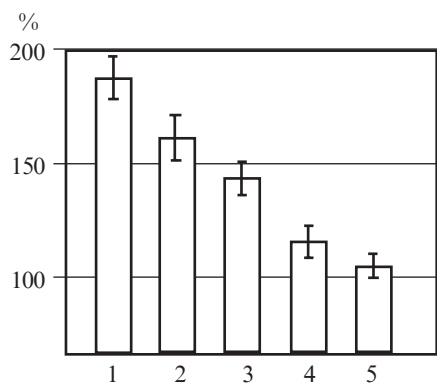


Рис. 4. Вплив ноотропних речовин на процес депотенціації:

1 — середня амплітуда пЗПСР на 40-й хвилині після високочастотної, 2 — на 25-й хвилині після закінчення низькочастотної стимуляції колатералей Шаффера; 3–5 — те ж, що й 2, але на фоні попередньої 10-хвилинної дії 1мМ пірацетаму (3), 10 мкМ етимізолу (4) і 5 мкМ карбацетаму (5). Вертикальні лінії на кожному стовпчику — довірчий інтервал ($S_x \cdot t$) при $P=0,05$. По вертикалі — амплітуда пЗПСР, % (за 100 % прийнята амплітуда до високочастотної стимуляції колатералей Шаффера) [16]

Широкі можливості пошуку потенційних церебропротекторів регулюючого типу відкриваються серед лігандів поліамінзв'язуючих сайтів NMDA-Rs. Це обумовлено наявністю в NMDA-Rs принаймні тих, які включають NR1A/NR2B або NR1A/NR2A

субодиниці кількох сайтів зв'язування поліамінів.

Природні поліаміни — путресцин, спермідин, спермін — містяться у нервовій тканині. Взаємодіючи з різними поліамінзв'язуючими сайтами, вони можуть потенціювати NMDA-відповіді нейронів гліцинозалежним способом за рахунок підвищення афінитету Gly до зв'язуючих його місць (при субнасичених концентраціях Gly), але можуть підсилювати NMDA-відповіді Gly незалежним способом за умов повного насичення Gly-зв'язуючих сайтів. У першому випадку поліаміни підсилюють NMDA-відповіді нейронів, збільшуючи частоту відкриття каналів NMDA-Rs, у другому — уповільнюючи їх десенситизацію. Інгібіція поліамінами NMDA-відповідей спостерігається при більш високих концентраціях. Вона виникає внаслідок зниження афінитету глутамату до NMDA-Rs, але частіше є наслідком потенціалозалежної блокади їх відкритих каналів [21]. Спермін пригнічує також Ca^{2+} -провідні канали тієї ізоформи AMPA-Rs, яка не містить Glu-B субодиниці [22].

Як підсилювач глутаматергічної передачі, спермідин, що вводиться інтрагіпокампульно

(1–10 мкг), усуває викликане скополаміном (3,2 мкг білатерально) збільшення кількості помилок, яких припускаються щури у багатоходовому лабіринті [23]. При системному (внутрішньом'язовому) введенні дозами 1–3 мг/кг спермін, не впливаючи на набуття щурами навичок пасивного уникання, усуває амнезію, спричинену скополаміном або електрошоком [24]. З іншого боку, поліаміни, які вводились щоденно дозою 10 мг/кг, захищають нервові клітини переднього мозку від загибелі, яка настає внаслідок 5-хвилинної ішемії мозку у щанок [25]. Виконані у нашій лабораторії дослідження А. В. Журавського показали, що короткотривала (15 хв) фокальна ішемія, викликана компресією обмеженої ділянки (діаметр 4 мм) правої тім'яної кори, позбавляє щурів здатності набувати навичок пасивного уникання. Однак введення сперміну дозою 10 мг/кг негайно після компресії і через добу за 30 хв до навчання не тільки відновлює здатність до навчання, але й забезпечує збереження набутих навичок у попередні 4 доби (замість 2 діб у контролі). У тій же моделі компресійної ішемії гліцин відновлює лише здатність до навчання (табли-

Таблиця

Вплив сперміну і гліцину на викликані компресією мозку порушення умовної реакції пасивного уникання (УРПУ) у щурів

Умови дослідів, доза, мг/кг	К-кість щурів у групі	Латенція першого заходу в темний відсік, хв, $M \pm m$				
		до навчання	після навчання через			
			1 год	24 год	48 год	96 год
Компресія + розчинник	14	17,4±2,0 (13,1÷21,7)	19,7±4,6 (9,8÷29,6)	19,3±3,3 (12,2÷26,4)	17,0±2,9 (10,7÷23,3)	17,1±4,0 (8,4÷25,7)
Компресія + гліцин (50) (200)	8	18,0±2,8 (11,4÷24,6)	113±26,2#* (51,2÷175)	46,6±19,5 (0,5÷92,7)	39,2±14,1 (5,8÷72,5)	20,3±7,5 (2,6÷38,0)
	9	23,5±2,0 (18,9÷28,1)	45,1±17,7 (4,3÷85,9)	34,4±8,4 (15,3÷54,3)	55,4±21,3 (6,3÷104,5)	33,7±7,8 (15,7÷51,7)
Компресія + спермін (3) (10)	9	16,3±3,4 (8,5÷24,1)	48,0±16,0 (11,1÷84,9)	53,0±16,8 (14,2÷91,7)	12,1±2,4 (6,6÷17,6)	47,6±20,0 (1,6÷93,6)
	9	13,2±2,2 (8,1÷18,3)	91,0±22,1#* (40,0÷142,0)	48,5±9,6#* (26,4÷70,6)	61,5±12,9#* (31,8÷91,2)	85,7±25,8#* (26,2÷145)

Примітка: В дужках — довірчий інтервал при $P = 0,05$; # — статистично значущі відмінності ($P < 0,05$) параметрів УРПУ до і після навчання; * — статистично значущі відмінності ($P < 0,05$) параметрів УРПУ при введенні розчинника і досліджуваних речовин.

ця). У цій же моделі деякі адамантилвмісні аналоги путресцину діють подібно до сперміну (ІЕМ-1460); інші, наприклад ІЕМ-1755, — подібно до гліцину.

За даними J. W. Johnson et al. [26], адамантилвмісні бісонієві сполуки (ІЕМ-1460, -1755 та ін.) є швидкими блокаторами відкритої форми каналів NMDA-Rs. Після дисоціації від субстрату каналу їхня асоціація з ним відбувається настільки швидко, що канал не встигає закритися і сумарний заряд перенесених всередину нейрону катіонів, а, отже, і ефективність глутаматергічної передачі зростає [24]. Зі збільшенням концентрації (доза *in vivo*) цих речовин зростає ймовірність блокади каналів NMDA-Rs, що супроводжується зниженням ефективності глутаматергічних впливів і проявляється захистом клітин від глутаматкальцієвої ексайтотоксичності.

Оскільки блокада іфенпродилем поліамінзв'язуючих сайтів зменшується сперміном та іонами магнію подібним чином, є підстави припускати збіг або алостеричну взаємодію місць зв'язування поліамінів та Mg^{2+} [27]. Зменшення концентрації Mg^{2+} нижче за фізіологічний рівень полегшує, а збільшення, навпаки, утруднює функцію глутаматергічних синапсів. У експерименті та в клініці сульфат магнію виявляє церебропротективні властивості. Його внутрішньовенне введення в перші ж години після гострого ішемічного інсульту добре переноситься і приблизно на 10 % знижує частоту ранньої смерті [28].

Таким чином, церебропротектори, які нормалізують надмірну функцію глутаматергічних синапсів, не викликаючи їхнього паралічу, мають кращу перспективу клінічного застосування як засоби лікування гострого ішемічного інсульту, ніж ліганди іGlu-Rs з-поміж однозначно діючих

конкурентних блокаторів Glu-пізнавального центру, високоафінних блокаторів відкритих каналів цих рецепторів, інгібіторів гліцин- та поліамінзв'язуючих алостеричних сайтів. Це стосується і речовин, які не є лігандами Glu-Rs, але регулюють функції глутаматергічних синапсів. Відомо, що не тільки надмірна, але й недостатня функція глутаматергічних синапсів може призвести до нейротоксичного ефекту. В такому разі він обумовлений недостатньою стимуляцією ГАМК-ергічних нейронів кортиколімбічної зони, які збуджуються глутаматом через посередництво NMDA-Rs. При недостатній Glu-ергічній стимуляції цих гальмівних ГАМК-вмісних нейронів підсилюється вивільнення глутамату, що веде до нейродегенеративних ушкоджень [29]. На моделі ішемічних ушкоджень мозку, викликаних 5-хвилинною оклюзією сонних артерій у щанок, E. D. Hall et al. [30] порівнювали нейропротективний ефект двох підсилювачів ГАМК-ергічного гальмування — повного (діазепам) і часткового (PNU-101017) агоністів бензодіазепинзв'язуючих сайтів ГАМК_A-Rs. При цьому виявилось, що на 5-й день після перев'язування артерій кількість життєздатних нейронів поля СА1 гіпокампа у контрольних тварин знижувалася на 85 %, а після введення діазепаму (10 мг/кг) і PNU-101017 (30 мг/кг) — відповідно на 75 і 40 %. Таким чином, парціальний модулятор ГАМК_A рецепторів («агоніст-антагоніст 1,4-бензодіазепінів») більш ефективний, ніж повний.

ЛІТЕРАТУРА

1. Choi D. M. Cerebral hypoxia: some new approaches and unanswered questions // *J. Neurosci.* — 1990. — Vol. 10, N 8. — P. 2493-2504.
2. Koroshetz W. J., Moskowitz M. A. Emerging treatments for stroke in humans // *Trends Pharmacol. Sci.* — 1996. — Vol. 17, N 6. — P. 227-233.
3. Rothman S. M. Synaptic activity

mediates death of hypoxic neurons // *Science.* — 1983. — Vol. 220. — P. 536-537.

4. Hori N., Carpentier D. O. Transient ischaemia causes a reduction of Mg^{2+} blockade of NMDA receptor // *Neurosci. Lett.* — 1994. — Vol. 173, N 1-2. — P. 75-78.

5. MK-801, NMDA receptors and ischaemia-induced neurodegeneration / J. A. Kemp, A. C. Foster, R. Gill, G. N. Woodruff // *Trends Pharmacol. Sci.* — 1987. — Vol. 8, N 11. — P. 414-415.

6. Rogawski M. A. Therapeutic potential of excitatory amino acid antagonists: Channel blockers and 2,3-benzodiazepines // *Trends Pharmacol. Sci.* — 1993. — Vol. 14, N 9. — P. 325-331.

7. Fischer M. Neuroprotection of acute ischemic stroke: where are we? // *Neuroscientist.* — 1999. — Vol. 6, N 3. — P. 392-401.

8. Фишер М., Шебитц В. Обзор подходов к терапии острого инсульта: прошлое, настоящее и будущее // *Журн. неврологии и психиатрии.* — 2001. — Т. 101, № 1 (прилож.). — С. 21-33.

9. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта. 1. Первичная нейропротекция // Там же. — 2002. — Т. 102, № 5 (прилож.). — С. 3-16.

10. Петров В. И., Пиотровский Л. Б., Григорьев И. А. Возбуждающие аминокислоты. — Волгоград: Изд. мед. акад., 1997. — 167 с.

11. Комиссаров И. В. Синаптические ионотропные рецепторы и познавательная деятельность. — Донецк: Изд. мед. ун-та, 2001. — 140 с.

12. Комиссаров И. В. Ноотропы: обоснование и результаты клинического применения // *Международ. мед. журнал.* — 1998. — № 1. — С. 59-63.

13. Воронина Т. А., Крапивин С. В., Неробоква Л. Н. Специфичность действия пиретама, энцефабола и клерегина на транскаллозальный вызванный потенциал // *Бюл. эксперим. биол. и медицины.* — 1986. — № 3. — С. 320-322.

14. Исследования влияния ноотропных средств на глутаматергическую синаптическую передачу в срезах гиппокампа крыс / И. И. Абрамец, И. В. Комиссаров, Т. И. Король, И. М. Самойлович // *Архив клин. и эксперим. медицины.* — 1994. — Т. 3, № 1. — С. 13-18.

15. Комиссаров И. В. Роль модуляции глутаматных рецепторов в мнестических эффектах ноотропов и нейродегенеративных повреждениях мозга // *Журн. АМН України.* — 1996. — Т. 2, № 4. — С. 561-575.

16. Абрамец И. И., Самойлович И. М., Кузнецов Ю. В. Нейрохимические механизмы депотенциации синаптической передачи // *Нейрофизиоло-*

логия / Neurophysiology. — 1998. — Т. 30, № 2. — С. 113-120.

17. *Treatment of acute ischemic stroke with piracetam. Memders of the Piracetam in Acute Stroke Study (PASS) / P. P. De Deyn, J. D. Reuck, W. Deberdt et al. // Stroke. — 1997. — Vol. 28. — P. 2347-2352.*

18. *Комиссаров И. В. Глицин как психофармакологическое средство // Междунар. мед. журн. — 2000. — № 2. — С. 78-81.*

19. *Oliver M. W., Kessler M., Larsen J. Glycine site associated with the NMDA receptor modulates long-term potentiation. // Synapse. — 1990. — Vol. 5. — P. 265-270.*

20. *Нейропротективное действие глицина в остром периоде ишемического инсульта / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, И. А. Комиссарова и др. // Журн. неврол. и психиатр. — 1999. — Т. 99, № 2. — С. 12-20.*

21. *Johnson T. X. Modulation of channel function by polyamines // Trends Pharmacol. Sci. — 1996. — Vol. 17, N 1. — P. 22-26.*

22. *Isa T., Iino M., Ozawa S. Sper-*

mine blocks synaptic transmission mediated by Ca²⁺ permeable AMPA receptors // Neuroreport. — 1996. — Vol. 7. — P. 689-692.

23. *Kishi A., Ohno M., Watanabe S. Spermidine, a polyamine site agonist, attenuates working memory deficits caused by blockade of hippocampal muscarinic receptors and mGluRs in rats // Brain Res. — 1998. — Vol. 783. — P. 311-314.*

24. *Сравнительная оценка антиамнестических свойств быстрых блокаторов NMDA-рецепторов и полиаминов / В. Е. Гмиро, А. В. Журавский, И. В. Комиссаров, В. Н. Тихонов // Эксперим. и клин. фармакология. — 2002. — Т. 65, № 1. — С. 11-14.*

25. *Gilad G. M., Gilad V. H. Polyamines can protect against ischemia-induced nerve cell death in gerbil forebrain // Exp. Neurol. — 1991. — Vol. 111, N 3. — P. 349-355.*

26. *Cannel block of the NMDA receptor / J. W. Johnson, S. M. Antonov, T. A. Blandpied, Y. Li-Smerin // Excitatory Amino Acids and Synaptic Transmission. Second edition*

(Eds. E. Wheal, A. M. Thomson). — London, Acad. Press Lim., 1995. — P. 99-113.

27. *Kew J., Kemp J. A. An allosteric interaction between the NMDA receptor polyamine and ifenprodil sites in rat cultured cortical neurones // J. Physiol. — 1998. — Vol. 512, N 1. — P. 17-28.*

28. *Muir K. W., Lees K. R. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of intravenous magnesium in acute stroke // Stroke. — 1995. — Vol. 26. — P. 1183-1186.*

29. *Rothman S. M., Olney J. W. Excitatory and the NMDA receptor: still lethal after eight years // Trends Neurosci. — 1995. — Vol. 18, N 1. — P. 57-58.*

30. *Hall E. D., Fleck T. J., Oostveen J. A. Comparative neuroprotective properties of the benzodiazepine receptor full agonist diazepam and the partial agonist PNU-101017 in the gerbil ischemia model // Brain Res. — 1998. — Vol. 798, N 1-2. — P. 325-329.*

УДК 612.82: 616.8: 591.51: 615.217

I. V. Komissarov

ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРИ РЕГУЛЮЮЧОГО ТИПУ ПРИ ШЕМІЧНИХ УШКОДЖЕННЯХ МОЗКУ

У поданому огляді пірацетам та інші ноотропи, гліцин, поліаміни і деякі структурні аналоги путресцину розглядаються як регулюючі церебропротектори. Від конкурентних та неконкурентних блокаторів йонотропних глутаматних рецепторів, що теж є нейропротекторами, церебропротектори, які регулюють, відрізняються здатністю як посилювати, так і депотенціювати функції глутаматергічних синапсів дозозалежним засобом.

Ключові слова: церебропротектори, ноотропи, гліцин, поліаміни, глутаматні рецептори, ішемія мозку.

UDC 612.82: 616.8: 591.51: 615.217

I. V. Komissarov

THE REGULATING CEREBROPROTECTORS IN ISCHEMIC BRAIN INJURE

Piracetam and other nootropes, glycine, polyamines and some structure analoges of putrescine are considered in the present review as the regulating cerebroprotectors. They differ from competitive and non-competitive blockers of the ionotropic glutamate receptors, which are neuroprotectors also, by ability both enhance and depotentiate the function of glutamate synapses in a dose-dependent manner.

Key words: cerebroprotectors, nootropes, glycine, polyamines, glutamate receptors, cerebral ischemia.

УДК 572:1:61

Г. Н. Крыжановский, *акад. РАМН,*

Л. А. Носкин, *проф., д-р мед. наук,*

М. Ю. Карганов, Л. Е. Курнешова

ЗДОРОВЬЕ: САНОГЕНЕЗ, ГОМЕОСТАЗ, НОРМА

НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

Каждый человек знает, что такое болезнь, он ее ощущает вследствие расстройств функций и нарушения нормальной деятельности в своей среде. Но никто не ощущает здоровья. Это связано с неощутимой постоянной активностью адаптивных, саногенетических

механизмов, а также с тем, что сигналы о состоянии здоровья и деятельности саногенетических механизмов не доходят до сознания, они автоматически обеспечивают состояние здоровья.

Здоровье. Несмотря на всю важность проблемы, долгое вре-

мя не удавалось найти точное определение здоровья. Одни формулировки касались лишь биологических механизмов, другие, напротив, подчеркивали социальную сторону проблемы.

Многолетние исследования в области общей патологии и