

## НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЦЕРЕБРОКУРИНА®

**Резюме.** В статье описаны патобиохимические, метаболические, морфофункциональные изменения, происходящие в тканях головного мозга крыс с моделированием алкоголизма. Представлен обзор основных ноотропных препаратов, используемых для лечения энцефалопатии алкогольного генеза. Установлено, что курсовое назначение Цереброкурина® приводит к торможению образования АФК, обеспечивает усиление продукции энергии, снижает концентрацию маркеров окислительного повреждения белков. Кроме того, Цереброкурин® за счет нормализации экспрессии гена *c-fos* влиял на процессы апоптической гибели нейроцитов, что обеспечивало восстановление когнитивных функций.

**Ключевые слова:** алкоголизм, нейроны, нейропротекция, Цереброкурин®.

Алкоголизм — одна из актуальнейших социальных и медицинских проблем, стоящих перед современным обществом [1].

В последние десятилетия в большинстве стран мира наблюдается неуклонный рост производства и потребления спиртных напитков, что вызывает глубокую озабоченность и тревогу у многих известных ученых и государственных деятелей. Возросшая доступность алкогольных напитков и снижательное или пассивное отношение многих государств к проблеме алкоголизма привели к распространению этой болезни среди населения, особенно среди молодых людей и женщин [2].

Систематическое употребление алкоголя, даже в малых дозах, является предпосылкой возникновения и прогрессирования заболеваний всех внутренних органов, особенно чувствительна к алкоголю нервная система. Установлено, что под действием алкоголя в тканях головного мозга отмечается выраженная гиперемия, расширение мельчайших капилляров, дистрофические изменения глиозных клеток в коре, аммониевом роге, подкорковых образованиях, гибель клеток мозжечка. Данные обстоятельства определяют особую актуальность дальнейшего исследования биохимических, молекулярных аспектов патогенеза алкоголизма, а также поиск новых высокоэффективных церебропротекторных лекарственных препаратов для комплексного лечения алкоголизма [2, 3].

Известно, что систематическое употребление этанола приводит к развитию токсической энцефалопатии. Токсическая энцефалопатия — комплекс психических, мозжечковых, экстрапирамидных и вегетососудистых расстройств. В клинической картине, как правило, преобладают различные виды нарушения сознания и психических функций — от симптомов возбуждения ЦНС (психомоторное возбуждение с эйфорией, бред, галлюцинации, судорожный синдром) до угнетения

(заторможенность, оглушение, сопор). Основные проявления и тяжесть токсической алкогольной энцефалопатии определяются прежде всего неспецифическим воздействием этанола на мембраны клеток центральной нервной системы. Первая фаза наркотического действия проявляется психомоторным возбуждением и вегетативными нарушениями. По мере развития интоксикации она сменяется фазой угнетения, вплоть до развития коматозного состояния. При этом наблюдается последовательное вовлечение в процесс торможения сначала высших отделов ЦНС (утрата контроля за ситуацией, нарушение внимания, восприятия, речи, координации движений) и затем подкорковых структур (снижение болевой и температурной чувствительности, нарушение терморегуляции, тонической функции гладких мышц, непроизвольное мочеиспускание, рвота с аспирацией рвотных масс, расстройства дыхания, нарушение регуляции сосудистого тонуса и сердечной деятельности) [4]. Ситуация в этот период существенно осложняется вследствие нарастания метаболических и гипоксических расстройств, связанных с окислением этанола и действием его метаболитов (ацетальдегид, ацетат, кетоновые тела). Возникают серьезные расстройства гомеостаза (нарушения кислотно-щелочного состояния и водно-электролитного баланса, микроциркуляции и гемокоагуляции). Алкоголь, как всякое нейротоксическое вещество, нарушает нормальное функционирование нервной ткани, вызывающее необратимое повреждение и/или гибель нервных клеток. В наибольшей степени уязвимы для алкоголя, как отмечалось выше, нейроны (функционально основные клетки нервной системы), активность метаболизма которых очень высока, далее по убывающей следуют олигодендроциты, астроциты, микроглия и клетки эндотелия капилляров. Повреждение структуры клеточных мембран нарушает их электровозбудимость и

препятствует проведению импульса. Алкоголь изменяет состояние белкового компонента мембран, содержание жидкости в них, способность мембран к транспорту ионов, что приводит к набуханию нейронов и астроцитов, повреждению легко уязвимых клеток, выступающих капилляры. Разрыв нейротрансмиттерных путей блокирует постсинаптические рецепторы, провоцирует ложные нейротрансмиттерные эффекты и нарушает синтез, накопление, высвобождение, поглощение или ферментную инактивацию естественных нейротрансмиттеров [4]. Таким образом, клинические проявления токсического действия алкоголя определяются рядом различных факторов: физическими характеристиками самого нейротоксичного вещества, его дозой, характером мишеней — избирательно подверженных воздействию структур нервной системы, способностью организма метаболизировать и выводить токсичное вещество, способностью поврежденных структур и процессов к восстановлению. Подобно другим анестезирующим веществам, этиловый спирт оказывает воздействие на структурно-динамическое состояние биологических мембран. В результате этого меняется жидкокристаллическое состояние мембран, в которых возрастает подвижность молекул липидов и белков. Большинство авторов полагают, что этанол локализуется в центральной гидрофобной области липидного бислоя, что приводит к ее разупорядочиванию, гидрофильная область, напротив, дополнительно стабилизируется [2, 5]. Этот вывод подтверждается снижением температуры фазового перехода «гель — жидкий кристалл» в присутствии этилового спирта и повышением температуры мезофазного перехода «бислоя — гексагональная фаза». Длительное употребление этилового спирта приводит к изменению физико-химического состава липидов мембран, а именно уменьшению степени ненасыщенности жирнокислотных хвостов липидных молекул и возрастанию доли холестерина в составе мембраны. Возрастание вязкости мембран при хроническом воздействии этанола является адаптацией к разжижающему действию спирта.

В процессе преобразования продуктов деградации алкоголя образуются свободные радикалы [4, 5]. Эти молекулы являются цито- и геномотоксичными и приводят к повреждению различных биологических структур. Свободные радикалы — это высокоактивные молекулы или атомы, имеющие неспаренные электроны на внешней орбитали, которые не задействованы в образовании химической связи [6]. Атомы или небольшие молекулы, являющиеся свободными радикалами, более нестабильны, чем большие, так как последние могут захватывать электрон для образования резонансной структуры (т.е. стабильной структуры).

Свободные радикалы могут повреждать нуклеиновые кислоты, белки и липиды. Для биологических систем наиболее важны кислородные свободные радикалы, в частности супероксид-анион (superoxide ( $\cdot\text{O}_2^-$ )), оксид азота (nitric oxide ( $\cdot\text{NO}$ )) и гидроксильный радикал (hydroxyl radical ( $\cdot\text{OH}$ )). Оксид азота — относительно неактивный радикал, который живет всего

несколько секунд, быстро реагируя с кислородом. Но если он взаимодействует с супероксид-анионом, то образуется пероксинитрит ( $\text{ONOO}^-$ ), который разлагается с образованием гидроксильного радикала [7]. Пероксинитрит, как и гидроксильный радикал, реагирует непосредственно с белками и другими макромолекулами с образованием альдегидов и кетонов, поперечных сшивок и продуктов перекисного окисления белков и липидов. В условиях гиперпродукции активных форм кислорода (АФК) окислительно повреждаются и нуклеиновые кислоты. Окисление липидов приводит к нарушению нормальной упаковки мембранного бислоя, что может вызвать повреждение и мембраносвязанных белков [8]. Так, например, усиление окислительной модификации липидов может приводить к инактивации мембранных рецепторов, а также таких ферментов, как глюкозо-6-фосфатаза и  $\text{Na/K-ATPase}$ , принимающая непосредственное участие в поддержании ионного гомеостаза клетки. В митохондриях могут повреждаться как ферменты матрикса, так и компоненты дыхательной цепи, при этом усиливают явления митохондриальной дисфункции. Поврежденные мембраны утрачивают энергетический потенциал, электровозбудимую функцию, контроль за ионными потоками и медиаторными системами, возникают патологические (воспалительные, нейродегенеративные, злокачественные) изменения в тканях, что в конце концов приводит к развитию апоптоза и гибели клеток. Выявленное при алкоголизме угнетение активности каталазы вызывает накопление перекиси водорода [6, 8]. В ранних исследованиях были установлены повреждающее действие перекиси водорода в отношении гепатоцитов и кардиоцитов, ее роль в формировании жирового гепатоза, гепатитов, цирроза печени, алкогольного миокардита. В настоящее время появляется материал, убедительно свидетельствующий о роли перекиси водорода в нейродеструкции при алкоголизме. Нейродеструктивные эффекты перекиси водорода в центральной нервной системе в настоящее время все чаще объясняются окислительной модификацией макромолекул мембранного бислоя, что ведет к накоплению липидных радикалов, пероксидов, гидропероксидов и алкоксидов и изменению функциональных характеристик мембраны клетки, а также к окислению сульфгидрильных белковых групп с нарушением третичной структуры белка. Не исключена вероятность влияния перекиси водорода на систему вторичных посредников [9–11], а также того, что и сам агент может выступать как вторичный посредник. Обнаруженное влияние  $\text{H}_2\text{O}_2$  на секрецию медиатора может быть связано с окислением белковых сульфгидрильных групп ионных каналов и белков экзоцитоза нервного окончания и с окислительной модификацией липидных комплексов плазматической мембраны и мембраны синаптической везикулы, ведущей к нарушению процессов секреции нейротрансмиттера. Только 1–4 % одонитетных разрывов ДНК провоцируется пероксинитритом и гидроксильным радикалом. Большое значение при повреждении митохондриальной ДНК (мтДНК) имеют близость к электрон-транспортной цепи и недостаток гистонов,

защищающих ДНК. Оксидативное повреждение ДНК вызывает изменение оснований, появление AP-сайтов и другие виды повреждения. Наибольший вред наносит 8-оксогуанин (8-ОНГ), который накапливается в ДНК с возрастом. Повреждение мтДНК гораздо обширнее и сохраняется дольше, чем повреждение ядерной ДНК. Многие исследования показали возрастзависимый характер накопления повреждений мтДНК в скелетных мышцах, сердечной мышце, мозге и печени. Основную роль в повреждении играет 8-оксогуанин. Уровень 8-ОНГ в мтДНК и смертность от алкогольной болезни прямо пропорциональны. Кроме того, перекись водорода и гипохлорит ( $OCI^-$ ) сами по себе не являются свободными радикалами, но эти кислородсодержащие молекулы могут облегчать образование свободных радикалов. Все кислородсодержащие молекулы объединены термином «активные формы кислорода». АФК действуют на основания в составе нуклеиновых кислот, аминокислот боковых цепей белков и двойные связи в ненасыщенных жирных кислотах, в результате это биологическое соединение не может правильно функционировать [12–14]. Повреждение макромолекул (и клетки в целом) в результате действия АФК называется оксидативным стрессом.

Активные формы кислорода при алкоголизме играют отрицательную роль в инициации нейроапоптоза. Активация нейроапоптоза, по мнению многих исследователей, является первопричиной развития стойких нарушений когнитивно-мнестических функций ЦНС. Нейроапоптоз развивается как каскадный процесс, который сопровождается активацией (индукцией образования) специфических про- или антиапоптотических белков, а также особых протеолитических ферментов — каспаз [7, 8, 15–17]. Среди факторов запуска апоптоза следует отметить образование активных форм кислорода в процессе «извращенного» пути окислительного метаболизма в клетке. Существуют убедительные доказательства того, что центральная роль в продукции АФК и последующем развитии апоптоза и некроза принадлежит митохондриям, изменению проницаемости их мембран в результате формирования специфического комплекса митохондриальных пор и иницированию митоптоза [18–20]. Первичным источником АФК оказываются митохондрии, которые играют ключевую роль в энергетическом обеспечении клетки. АФК, особенно супероксид, образуются в так называемых «паразитарных» реакциях, в начальном участке дыхательной цепи митохондрий ( $CoQH_2-NAD^+$ ) при участии  $NADH-CoQH_2$ -редуктазы, активность которой повышается при блокаде цитохром-С-зависимого рецептора на внешней поверхности мембраны митохондрии на фоне повышения восстановленных флавинов. Под действием гидроксил-радикала происходит открытие митохондриальных пор с экспрессией и выходом в цитозоль проапоптотических белков. Открытие пор происходит за счет окисления тиольных групп цистеинзависимого участка белка внутренней мембраны митохондрий (АТФ/АДФ-антипортер), что превращает его в проницаемый неспецифический канал-пору

[18, 21]. Открытие пор превращает митохондрии из «электростанций» в «топку» субстратов окисления без образования АТФ. Сейчас существует обобщенное понятие «митохондриальная дисфункция». Это типовой патологический процесс, не имеющий этиологической и нозологической специфичности. Развитие митохондриальной дисфункции приводит к нарушению обратного захвата медиаторов (катехоламинов, дофамина, серотонина), ионного транспорта, генерации и проведения импульса, синтеза белка *de novo*, процессов трансляции и транскрипции; активизируются «паразитарные» энергопродуцирующие реакции, что приводит к существенной убыли энергетических запасов нейрональной клетки [18, 22, 23]. Таким образом, причиной нарушения энергообразующей функции митохондрий в тканях головного мозга при алкоголизме является инициация окислительного и нитрозирующего стресса, окислительное повреждение функциональных молекул клетки с последующим развитием митохондриальной дисфункции.

При алкоголизме нарушается и геномный ответ, в частности, изменяется характер экспрессии гена раннего реагирования *c-fos*, который быстро и вместе с тем временно активируется в ответ на воздействия самого широкого спектра стимулов. Он находится под контролем множественных сигналпередающих систем. Так, при действии разнообразных факторов, приводящих к активации клеточной пролиферации или дифференцировки, максимум экспрессии гена *c-fos* наблюдается обычно через 30–45 мин после воздействия. Промотор гена *c-fos* обладает сложной организацией, обуславливая необходимые функциональные свойства этого гена, связанные с клеточной дифференцировкой и пролиферацией, а также с целым рядом стрессовых реакций. При взаимодействии внешних факторов с клеточной поверхностью специфично активируются внутриклеточные процессы, вызывающие взаимодействие определенных транскрипционных факторов с промотором гена *c-fos* [24–27]. В зависимости от характера воздействия может активироваться большой набор путей передачи сигнала, центральную роль в которых играют как мембранные компоненты (рецепторы, G-белки и Ras-белки, адаптерные белки, тирозинспецифичные протеинкиназы), так и цитоплазматические протеинкиназы (PKC, PKA, компоненты MAP-киназного каскада). Несмотря на линейный характер многих путей передачи сигнала, многие их компоненты взаимодействуют с сопутствующими факторами, что усложняет сигналпередающую сеть и в то же время обогащает возможности тонкой регуляции экспрессии гена *c-fos*. Помимо участия в процессах апоптотической гибели нейронов, ген *c-fos* играет важную роль и в физиологических функциях организма. Так, Анохин и соавт. установили, что данный ген идеально подходит на роль универсального зонда для картирования мозга. Ген *c-fos* обладает рядом уникальных свойств. Во-первых, в неактивном состоянии клетки он «молчит», у него практически нет фонового уровня активности. Во-вторых, если в клетке начинаются какие-либо новые информационные процессы,

он очень быстро откликается на них, синтезируя РНК и белки. В-третьих, он универсален, то есть активируется в самых разных отделах центральной нервной системы — от спинного мозга до коры [28]. В-четвертых, его активация связана с обучением, то есть с формированием индивидуального опыта. Многочисленные экспериментальные исследования показали, что ген *c-fos* не реагирует на очень сильную стимуляцию, например, световую, звуковую или болевую, в тех случаях, когда воздействие не несет в себе элементов новизны. Но как только ситуация обогащается новой информацией, ген «просыпается». На системном уровне активность генов в мозге при обучении переходит под когнитивный контроль. Так, в эксперименте мышей помещали в камеру, где им пришлось перенести серию слабых электрокожных раздражений. В ответ на это в нескольких областях мозга — в коре, гиппокампе и мозжечке бурно экспрессировался *c-fos*. Однако если эту процедуру проводить ежедневно, то на шестой день ген уже не отвечает, мыши по-прежнему реагируют на удар током, но он для них становится уже не новым, а ожидаемым событием. Можно вновь вызвать активацию *c-fos*, если в очередной раз поместить мышей в камеру и не подвергать их уже привычной процедуре [24, 29]. И в том, и в другом случае ген отмечает событие, когда внешние стимулы не согласуются с матрицей индивидуальной памяти. Такое рассогласование происходит при любом усвоении новой информации, и поэтому ген *c-fos* — неизбежный спутник познавательных процессов в мозге [29]. Исследования М. Erdtmanna-Vourliotis и соавт. показали усиление экспрессии гена *c-fos* при наркотизации крыс. Так, при повторном введении морфина увеличивалась экспрессия *c-fos* в стриатуме, прилежащем ядре, зрительном бугорке, в цингулярной, пириформной, фронтальной коре и других структурах головного мозга крыс линии Вистар. Более того, исследователи отметили резкое усиление экспрессии гена *c-fos* на протяжении нескольких дней после прекращения наркотизации [29].

Кроме того, ряд исследователей утверждают, что в механизме развития состояния зависимости или пристрастия к алкоголю ключевая роль принадлежит именно гену *c-fos*, который, изменяя характер экспрессии, вызывает (за счет нарушения синтеза регуляторных белков) изменение поведения [29, 30]. Изучением состояния зависимости занимается сложнейшая область медицины, в которой тесно переплетены нейрохимические, генетические, психологические, социальные и культурные факторы. В структуре большого наркоманического синдрома психическая (психологическая) зависимость от психоактивных веществ (ПАВ) отличается наибольшей продолжительностью. Она может сопутствовать явлениям физической зависимости, развивающимся вслед за прекращением действия ПАВ, сохраняться длительное время после ослабления и исчезновения синдрома физической зависимости. И.Н. Пятницкая определяет синдром психической зависимости как совокупность психического влечения к ПАВ и способности достижения состояния психического ком-

форты в интоксикации [31]. В интерпретации психолога под синдромом психической зависимости понимают «психическое новообразование, проявляющееся в непреодолимом стремлении (влечении) человека постоянно принимать наркотический или другой препарат с тем, чтобы вновь испытать желаемые ощущения либо устранить явления психологического дискомфорта». В рамки данных толкований синдрома укладываются и иные его определения. Синдром психической зависимости как составная часть аддиктивной болезни формируется с участием ряда психических процессов: мотиваций, эмоций, памяти. Мотивацию можно рассматривать как опредмеченную потребность. Объединение описанных понятий необходимо для более четкого представления о природе синдрома психической зависимости, о механизмах аддиктивного поведения (в клинико-диагностическом аспекте аддиктивное поведение, по-видимому, может рассматриваться в качестве начального звена зависимого поведения). Если оценивать данные категории согласно Международной классификации болезней (МКБ-10), то аддиктивное поведение относится к F10.1-F19.1 («неоднократное употребление ПАВ с вредными последствиями»), а зависимое поведение — к F10.2-F19.2 («синдром зависимости от ПАВ»). Такие попытки предпринимались в рамках теории функциональных систем, теории доминанты, авторской концепции «флуктуирующего эмоционального градиента», теории об общности нейроанатомических и нейрохимических субстратов различных типов химической зависимости. Ясно, что подобные вопросы могут находиться в компетенции различных наук: физиологии, анатомии, психологии, нейрохимии и др. Это прослеживается в структуризации патогенеза синдрома психической зависимости, рассматриваемого с различных позиций:

- структурно-анатомических, под которыми понимают совокупность вовлеченных в формирование синдрома структур головного мозга;
- нейрофизиологических, включающих взаимодействие структур головного мозга, формирование новых межнейронных связей в процессе становления синдрома психической зависимости, память об эффектах психоактивного вещества, многоуровневые взаимодействия структур в период аддиктивного поведения, нейрональные основы психических процессов, обеспечивающих поддержание синдрома и т.д.;
- нейрохимических, подразумевающих комплекс нейромедиаторных систем, вовлеченных в возникновение и поддержание синдрома психической зависимости, динамические нарушения различных видов синаптической передачи в процессе наркотизации (алкоголизации) и после нее, изменения механизмов передачи внеклеточного сигнала внутрь нейрона, в том числе и реакции ответа гена *c-fos* на воздействие ПАВ [29, 31].

Таким образом, учитывая важную роль гена *c-fos* как в инициации нейроапоптоза, так и в развитии психической зависимости при алкоголизме, необходим поиск лекарственных препаратов, которые бы могли в

некоторой степени влиять на экспрессию данного гена, нормализуя его активность.

В этом аспекте интересным и заслуживающим особого внимания представляется применение препаратов, являющихся лигандами нейропептидных рецепторов и способных регулировать апоптоз, экспрессию транскрипционных факторов, синтез ферментов, регенерирующих митохондриальную ДНК, и ферментов, катализирующих энергетические реакции. В последнее время активно ведется поиск высокоэффективных нейропротекторов среди нейропептидов. Новым направлением в исследовании нейропептидов стало определение их роли в регуляции апоптоза, а также их влияния на экспрессию генов раннего реагирования. Наряду с данными, свидетельствующими об участии вазоактивного пептида эндотелина-1 и его рецепторов (ETA) в ишемической патологии мозга, получена информация об антиапоптотической активности этого пептида [7, 11, 13]. На ряде моделей нейроапоптоза было также продемонстрировано защитное действие кальцитонинового нейропептида (CGRP) и пептидного фрагмента ангиотензина IV. В то же время было установлено, что ангиотензин II, как и пептид кальций-нейрин, напротив, способствует индукции проапоптотического каскада. Эти факты, демонстрирующие значимость нейропептидов и ростовых факторов в нормальной и патологической деятельности мозга, отражают организацию поливариантной системы химической регуляции, обеспечивающей как жизнеспособность и защиту нейронов от неблагоприятных влияний, так и программируемую гибель определенной части клеточной популяции в случае повреждения мозга.

Кроме того, в настоящее время в неврологической клинике используется большой арсенал метаболически активных и нейропротекторных препаратов, в том числе и для лечения энцефалопатии алкогольного генеза. Одной из основных групп являются ноотропы.

Ноотропы, или нейрометаболические церебропротекторы, — вещества, принимаемые для улучшения умственных способностей. Термин «ноотропный» состоит из греческих слов *νοῦς* — разум и *τροπῆ* — ворочу, мешаю, изменяю. Его ввели в 1972 году для описания умоулучшающих эффектов пиррацетама. Позже похожие эффекты были замечены и в других веществах. В 1963 году бельгийскими фармакологами С. Giurgea и V. Skondia был синтезирован первый препарат этой группы — пиррацетам, сейчас известный также как ноотропил. Подобно психостимуляторам, он повышал умственную работоспособность, но не оказывал присущих психостимуляторам побочных эффектов. В 1972 году К. Giurgea был предложен термин «ноотропы» для обозначения класса препаратов, улучшающих высшие функции головного мозга и не имеющих побочных эффектов, присущих психостимуляторам. Сегодня синтезировано более 10 оригинальных ноотропных препаратов пирролидинового ряда, находящихся в фазе III клинических испытаний или уже зарегистрированных в ряде стран; среди них оксирацетам, анирацетам, этирацетам, прамирацетам, дупрацетам, ролзирацетам,

цебрацетам, нефирацетам, изацетам, дитирацетам. Эти ноотропные препараты получили общее название «рацетамы» [32–34].

Кроме этого, синтезированы и другие семейства ноотропов, включающие холинергические, ГАМКергические, глутаматергические, пептидергические препараты.

## Действие

Нет единого механизма действия для всех ноотропов. Известно, что ноотропные эффекты могут быть вызваны:

- непосредственным воздействием на нейроны;
- улучшением мозгового кровотока и микроциркуляции крови в мозгу;
- антиагрегантным, антигипоксическим, противоточным действием.

В настоящее время основными механизмами действия ноотропных средств считаются влияние на метаболические и биоэнергетические процессы в нервной клетке и взаимодействие с нейромедиаторными системами мозга. Нейрометаболические церебропротекторы улучшают проникновение через ГЭБ и утилизацию глюкозы (особенно в коре головного мозга, подкорковых ганглиях, гипоталамусе и мозжечке), улучшают обмен нуклеиновых кислот, активируют синтез АТФ, белка и РНК, тормозят процессы окислительной модификации белка.

Эффект ряда ноотропных средств опосредуется через нейромедиаторные системы головного мозга, среди которых наиболее важные:

- моноаминергическая (пиррацетам вызывает увеличение содержания в мозге дофамина и норадреналина, некоторые другие ноотропы — серотонина);
- холинергическая (пиррацетам и меклофеноксат увеличивают содержание ацетилхолина в синаптических окончаниях и плотность холинергических рецепторов, холина альфосцерат, производные пиридоксина и пирролидина улучшают церебральную холинергическую проводимость);
- глутаматергическая (мемантин, милацемид, D-циклосерин воздействуют через NMDA-подтип рецепторов, а модафинил, риталин и донепизил — через AMPA-подтип рецепторов) [35];
- дофаминергическая (проноран воздействуют через центральные дофаминовые рецепторы).

Ноотропы оказывают также иные воздействия:

- мембраностабилизирующее: регуляция синтеза фосфолипидов и белков в нервных клетках, стабилизация и нормализация структуры клеточных мембран;
- антиоксидантное: ингибирование образования свободных радикалов и перекисного окисления липидов клеточных мембран;
- антигипоксическое: снижение потребности нейронов в кислороде в условиях гипоксии;
- нейропротекторное: повышение устойчивости нервных клеток к воздействию неблагоприятных факторов различного рода.

Значительную роль играет улучшение микроциркуляции в головном мозге за счет оптимизации пассажа

эритроцитов через сосуды микроциркуляторного русла и ингибирования агрегации тромбоцитов.

Ноотропные эффекты могут вызываться и чем-то другим.

Комплексное воздействие ноотропных средств улучшает биоэлектрическую активность и интегративную деятельность мозга, что проявляется характерными изменениями электрофизиологических паттернов (облегчение прохождения информации между полушариями, увеличение уровня бодрствования, усиление абсолютной и относительной мощности спектра ЭЭГ коры и гиппокампа, увеличение доминирующего пика).

Повышение кортико-субкортикального контроля, улучшение информационного обмена в мозге, позитивное воздействие на формирование и воспроизведение памятного следа приводят к улучшению памяти, восприятия, внимания, мышления, повышению способности к обучению, активации интеллектуальных функций. Способность улучшать познавательные (когнитивные) функции дала основание назвать препараты ноотропного ряда стимуляторами познания [36].

## Эффекты

В спектре клинической активности ноотропов (нейрометаболических церебропротекторов) выделяют следующие основные эффекты:

— ноотропное действие (влияние на нарушенные высшие корковые функции, уровень суждений и критических возможностей, улучшение кортикального контроля субкортикальной активности, мышления, внимания, речи);

— мнемотропное действие (влияние на память, обучаемость);

— повышение уровня бодрствования, ясности сознания (влияние на состояние угнетенного и помраченного сознания);

— адаптогенное действие (влияние на толерантность к различным экзогенным факторам, в том числе медикаментам, повышение общей устойчивости организма к действию экстремальных факторов);

— антиастеническое действие (влияние на слабость, вялость, истощаемость, явления психической и физической астении);

— психостимулирующее действие (влияние на апатию, гипобулию, спонтанность, бедность побуждений, психическую инертность, психомоторную заторможенность);

— антидепрессивное действие;

— седативное (транквилизирующее) действие, уменьшение раздражительности и эмоциональной возбудимости;

— вегетативное действие (влияние на головную боль, головокружение, церебрастенический синдром);

— антикинетическое действие;

— противопаркинсоническое действие;

— противоэпилептическое действие, влияние на эпилептическую пароксизмальную активность.

Из вышеперечисленных фармакодинамических свойств некоторые присущи всем ноотропным препаратам, другие — избирательно [34, 37].

## Побочные эффекты

Стимулирующее влияние ноотропов на психическую деятельность может иногда сопровождаться речевым и двигательным возбуждением, беспокойством и расстройством сна. Иногда отмечается развитие привыкания и пристрастия к ноотропам. С другой стороны, для ноотропов характерны малая токсичность, хорошая сочетаемость с препаратами других фармакологических групп, практические отсутствие осложнений.

### Классификация ноотропных средств

По химической природе ноотропные препараты являются производными разных химических групп [33, 34].

1. Производные пирролидина (циклическая ГАМК, рацетамы): пирацетам, небрацетам, изацетам, нефирацетам, детирацетам, этирацетам, анирацетам, оксирацетам, прамирацетам, дипрацетам и др.

2. ГАМК ( $\gamma$ -аминомасляная кислота): аминалон, никотиноил-ГАМК (пикамилон), фенибут, гамма-лон.

3. ГОМК ( $\gamma$ -оксимасляная кислота): натрия оксибутират, натрия оксибат.

4. ГОПК (гомопантотеновая кислота): кальция гомопантотенат, пантогам.

5. Витамин В<sub>6</sub> (пиридоксин): пиритинол (энцефабол), пиридитол, энербол, пиритиоксин.

6. Аминоуксусная кислота: глицин.

7. Хлорфеноксисукусная кислота: меклофеноксат, деанол.

8. Триптамин (N-ацетил-5-этокситриптамин): мелатонин (мелаксен, мелапур, мелатон).

9. Нейропептиды: Цереброкурин®, кортексин, семакс, церебролизин, синактен депо, цереброецитин, липоцеребрин, дельтаран.

10. Дипептиды: ноопент (этиловый эфир N-фенилацетил-L-пропилглицин).

11. Алкалоиды барвинка: кавинтон, винкапан.

12. Другие растительные средства: экстракт гинкго билобы (EGb761), лимонника китайского, женьшень, мемомплант, биллобил, гинкио.

13. Комбинированные: бинотропил, диапирам, апик, тиоцетам, олатропил, ороцетам, фезам, юкалин.

Ноотропные средства также подразделяют по комбинированному принципу, учитывая клиническую эффективность, широту терапевтических эффектов и механизмов действия. Согласно такому делению, выделяют две основные группы: ноотропы прямого действия (с доминирующими мнестическими эффектами) и нейропротекторы с ноотропным действием.

### Ноотропы прямого действия:

1. Пирролидиноновые производные (рацетамы), оказывающие метаболитное действие: пирацетам, оксирацетам, нирацетам, прамирацетам, этирацетам, дипрацетам, ролзирацетам, небрацетам, изацетам, нефирацетам, детирацетам и др.

2. Нейропептиды и их аналоги: Цереброкурин®, кортексин, семакс, церебролизин, синактен депо, цереброецитин, липоцеребрин, дельтаран, пептидные аналоги пирацетама (ноопент).

3. Агонисты глутаминовых рецепторов:
  - NMDA-миметики: глутаминовая кислота, мемантин, милацемид, D-циклосерин;
  - AMPA-миметики (ампакины): нооглютил, риталин, донепизил, модафинил;
4. Агонисты дофаминовых рецепторов: проноран.
5. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы: амиризин, такрин.
6. Агонисты ГАМК-рецепторов: баклофен.

*Нейропротекторы с ноотропным действием:*

1. Активаторы метаболизма мозга: милдронат, фосфатидилсерин, эфиры гомопантотеновой кислоты, ксантиновые производные пентоксифиллина, пропентофиллин, тетрагидрохинолины.
2. Церебральные вазодилататоры: винкамин, винпоцетин, ницерголин, винконат, виндебумол.
3. Антагонисты кальция: нимодипин, циннаризин, флунаризин.
4. Антиоксиданты: мексидол, эксифон, тирилазад, меклофеноксат, атеровит, эбселен, тиотриазолин, эмоксипин, PBN.
5. Вещества, влияющие на систему ГАМК: аминалон (гаммалон), пантогам, пикамилон, дигам, никотинамид, фенибут, фенотропил, натрия оксипутират.
6. Вещества разных групп: этимизил, оротовая кислота, метилглукорат, оксометацил, беглимин, нафтидрофурил, цереброкраст, женьшень, лимонник и гинкго билоба, ЭУТ, элтон.

Влияние на память у прямых ноотропов является основным действием, хотя им присущи и другие фармакологические свойства, в частности противосудорожные, антигипоксические, сосудистые, антиоксидантные и другие. К прямым ноотропам относятся очень разные по строению вещества — от сравнительно простых рацетамов до сложных пептидных образований.

К нейропротекторам принадлежат активаторы метаболизма мозга, церебральные вазодилататоры, антагонисты кальция, антиоксиданты и вещества, влияющие на ГАМК-систему [38].

1990-е годы отмечены высокими темпами исследовательской деятельности, связанной с поиском и изучением механизма действия новых и уже имеющихся ноотропных препаратов.

До сегодняшнего дня продолжают поиски базисной гипотезы действия ноотропов, способной интегрировать уже известные аспекты механизма действия ноотропных средств и определить их дальнейшую судьбу.

Актуальным является поиск новых препаратов, которые обладали бы большей фармакологической активностью и оказывали бы избирательное действие на интегративные функции головного мозга, улучшая психопатологическое состояние пациента, его умственную активность и ориентацию в повседневной жизни.

## Клиническое применение ноотропов

Первоначально ноотропы использовались в основном при лечении нарушений функций головного мозга у пожилых пациентов с органическим мозговым син-

дромом. В последние годы их стали широко применять в разных областях медицины, в том числе в гериатрической, акушерской и педиатрической практике, неврологии, психиатрии и наркологии [32, 34].

Ноотропные средства применяют:

- при деменции различного генеза (сосудистой, сенильной, при болезни Альцгеймера);
- хронической цереброваскулярной недостаточности;
- психорганическом синдроме;
- последствиях нарушения мозгового кровообращения, черепно-мозговой травмы;
- интоксикации;
- нейроинфекции;
- интеллектуально-мнестических расстройствах (нарушение памяти, концентрации внимания, мышления), астеническом, астенодепрессивном и депрессивном синдроме;
- невротическом и неврозоподобном расстройстве;
- вегетососудистой дистонии;
- хроническом алкоголизме (энцефалопатия, психорганический синдром, абстиненция).

В настоящее время ноотропные препараты широко используются в наркологической практике для купирования абстиненции (синдрома отмены), в качестве вытрезвляющих средств, ускоряющих выход из делириозного состояния и улучшающих течение постпсихотического состояния, при формировании хронических энцефалопатий и развитии психорганического синдрома. Невозможно рассмотреть все существующие нейрометаболические стимуляторы, остановимся лишь на традиционно используемых в наркологии, а также имеющих явную перспективу применения в данной области. Эталонным препаратом в группе нейрометаболических стимуляторов является ноотропил (nootropil) (син.: ойкамид (oikamid), пирабене (pirabene), пурамен (puramen)), а также отечественный пирацетам (piracetam), который входит в состав упомянутых выше комбинированных препаратов. Ноотропил используют в комплексе средств, купирующих алкогольную абстиненцию (снижает выраженность церебральных сосудистых расстройств, уменьшает головокружение, способствует устранению головных болей), и в постабстинентном периоде (уменьшает апатию, сонливость, истощаемость) [39].

Включение ноотропила в комплекс средств купирования алкогольного абстинентного синдрома позволяет провести лечение больных в амбулаторных условиях.

При предделириозных состояниях, развившихся алкогольных делириях и состояниях наркотической абстиненции ноотропил вводят внутримышечно или внутривенно. Это заметно ускоряет разрешение делириозных состояний, уменьшает количество осложнений, астенических проявлений в постделириозном периоде. И лишь после улучшения состояния больных переводят на прием ноотропила перорально. Ноотропил может применяться в токсикологической практике для более быстрого восстановления церебральных функций, в

частности при различных отравлениях, в том числе солями лития (карбонат лития, оксибутират лития). В наркологической практике ноотропил показан при большинстве клинических синдромов злоупотребления психоактивными веществами; введение ноотропила в терапевтические схемы повышает эффективность детоксикационных программ при алкоголизме и наркомании. Кроме того, препарат обладает умеренной способностью уменьшать патологическое влечение к алкоголю, чаще всего в тех случаях, когда в клиническом синдроме преобладают астенические проявления [34, 39].

При лечении алкогольного абстинентного синдрома с вегетосоматическими и неврологическими расстройствами (Н.Н. Иванец, М.А. Винникова, 2002) показано введение инъекционного ноотропила (препарата выбора) до 40,0 мл — 20 % инфузионно, ноотропила 800–1600 мг/сут, инстенона внутривенно струйно, перорально.

Пиритинол (pyritinol) (син.: пиридитол, церебол, энербол, энцефабол, dipiridol, pyritioxin) — в наркологической практике особенно показан при давних формах алкоголизма и полинаркомании с выраженной психоорганической патологией. Используется для коррекции постабстинентных нарушений при опиоидной зависимости в целях улучшения аффективного состояния и когнитивной деятельности [32, 34].

Гамма-аминомасляная кислота (Gamma-aminobutyric acid) (син.: аминалон (aminalon), гаммалон (gammalon)) применяется в клинике алкоголизма для лечения постабстинентных и постделириозных состояний, астении, астенодепрессивных, апатических и депрессивных состояний, а также при алкогольной энцефалопатии, алкогольных полиневритах, слабоумии.

Пикамилон (picamilonum) назначают больным хроническим алкоголизмом вне острого периода абстиненции для коррекции пограничных психопатологических расстройств. Эффективность его в период синдрома похмелья уступает транквилизаторам, например таким, как диазепам (реланиум, седуксен, сибазон) [32, 34].

В клинике алкоголизма препарат назначают в период абстинентного синдрома для устранения общей слабости, вялости, чувства тревоги. Наиболее адекватным является применение пикамилон у больных с астеноневротическими расстройствами в структуре патологического влечения к алкоголю — при астении, эмоциональной лабильности, напряженности, гиперстезии, неустойчивом фоне настроения. На фоне приема препарата у больных исчезают тревожность, астения, аффективная лабильность, нормализуется ночной сон (сокращается время засыпания, увеличивается глубина сна), пациенты становятся более спокойными и сдержанными. Замечена эффективность курсового применения пикамилон у больных алкоголизмом, перенесших черепно-мозговую травму, и с проявлениями энцефалопатии [32].

Тиоцетам — комбинированный препарат антиоксиданта тиотриазолина и ноотропа пиррацетама. Обладает выраженным ноотропным и нейропротекторным дей-

ствием в условиях алкогольной нейроинтоксикации. Курсовое применение (14 дней) по 1,0 г в сутки улучшает когнитивно-мнестические функции головного мозга при хроническом алкоголизме. У пациентов снижаются проявления алкогольной абстиненции, они становятся более общительными, менее раздражительными, снижается влечение к алкоголю [32, 47].

Ноофен (фенибут, нообут) значительно уменьшает напряженность, чувство тревоги, страха, оказывая выраженный седативный эффект, поэтому особенно показан больным в период алкогольного абстинентного синдрома, протекающего с тревожным компонентом. В настоящее время определено, что наиболее эффективным является использование ноофена в разовой дозе 500 мг [40–43].

Когитум (cogitum) выпускается в ампулах по 10 мл и содержит в качестве действующего вещества 250 мг ацетиламиносукцината двукальевой соли. В наркологии препарат может найти применение при лечении астенических состояний (усталости, упадка сил) с депрессией легкой степени, на восстановительном и поддерживающем этапах лечения алкоголизма, наркомании и неалкогольной токсикомании, в том числе и как вспомогательное средство при назначении антидепрессантов. Хорошая переносимость когитума дает возможность использовать его у детей и лиц пожилого возраста [32].

В настоящее время разработаны схемы лечения алкоголизма, предполагающие применение ноотропов в комплексной терапии (табл. 1).

Ряд метаболических стимуляторов из разных групп одинаково успешно используется как с целью воздержания, так и для купирования абстинентных расстройств при алкоголизме и иных формах зависимости (Цереброкурин®, метадоксил, семакс, тиролиберин, инстенон, глицин и др.). При возникновении судорог в остром абстинентном периоде (в том числе судорожных припадков при острой интоксикации психостимуляторами) наряду с назначением противосудорожной, дегидратационной терапии, симптоматического лечения абстинентных расстройств обязательно применяются препараты, повышающие устойчивость мозга к гипоксии (ноотропы — Цереброкурин®, ноофен, семакс, тиоцетам). Важно помнить, что ноотропы (особенно обладающие выраженным психостимулирующим действием) могут вызывать обострение влечения к наркотикам. В этих случаях необходимы их отмена или переход на ноотропные препараты, не обладающие психостимулирующими свойствами (например, ноофен) или имеющие в этом отношении слабый эффект (например, пикамилон). Естественно, для взрослых эти дозировки могут значительно увеличиваться, так, например, Ю.П. Сиволап и В.А. Савченков (2000) считают относительно безопасными дозировками ноотропных препаратов для лечения наркологических больных 1000–10000 мг пиррацетама и 100–300 мг пиритинола. Наибольшие дозы ноотропов обычно назначают при острых, подострых или хронических энцефалопатиях, вызванных употреблением наркотических или токсических средств [44].

Таблица 1. Схемы лечения больных алкоголизмом препаратами различных групп

Случай применения	Препараты	Способ введения	Длительность применения
Хроническая алкогольная интоксикация	Цереброкурин® Метионин Глицин	В/м Перорально, запить водой Сублингвально, перорально	10 дней По 1 табл. 5 раз в день
Запойное состояние	Цереброкурин®	В/м	10 дней
Абстинентный синдром	Цереброкурин® Глицин Ноофен Пикамилон	В/м Сублингвально Перорально В/в или перорально	10 дней 14 дней 14 дней
Токсический алкогольный гепатит	Тиотриазолин Эссенциале Цереброкурин®	В/м или в/в В/в В/м	14 дней 10 дней
Профилактика опьянения	Цереброкурин® Фенотропил	В/м Перорально	Однократно Однократно
Профилактика рецидива	Цереброкурин® Глицин  Ноофен	В/м Сублингвально  Перорально	Однократно Курсами по 5–10 дней в течение года (через каждые 10–30 дней) 7 дней

Таким образом, ноотропные препараты занимают значительное место в лечении наркологических заболеваний как в их изолированном виде (что встречается крайне редко), так и при сочетании с различными соматическими и неврологическими расстройствами у пациентов различных возрастов (табл. 2).

В последнее время обсуждается вопрос о применении в наркологии ноотропов — миметиков глутаминовых АМРА-рецепторов (ампакинов) — модафинила и риталина. Препараты, предназначенные для улучшения памяти, воздействуют главным образом на два процесса, развивающиеся в нейронах во время консолидации памяти: деполяризацию мембраны и активацию CREB-белка. Деполяризация возникает после того, как высвобождение возбуждающего нейротрансмиттера глутамата в синапс стимулирует АМРА-рецепторы на поверхности нейрона, получающего нервный сигнал. Под влиянием деполяризации на глутамат реагирует и другой поверхностный белок — NMDA-рецептор. В результате внутри клетки активируется сложная последовательность молекулярных взаимодействий, включающая образование циклического АМФ и, как следствие, активацию CREB-белка. Последнее событие имеет решающее значение для консолидации памяти: активированный CREB помогает «включить» гены, в частности *c-fos*, ответственные за синтез белков, укрепляющих определенные синапсы [46].

Другие препараты ускоряют процессы памяти за счет усиления реакции АМРА-рецепторов на глутамат, т.е. благодаря облегчению деполяризации. Ряд препаратов вызывает повышение уровня активного CREB в клетках, например, за счет подавления активности фермента фосфодиэстеразы, которая разрушает циклический АМФ.

Центральный дофаминиметик донепезил (*aricept*) в настоящее время разрешен в США в качестве средства для приостановки прогрессирующей потери памяти

при болезни Альцгеймера, а также при нарколепсии (табл. 3) [46].

Формирование следа памяти сопровождается образованием в клетке молекулы-посредника — циклического АМФ (цАМФ). Эта молекула, в свою очередь запускает образование белка, который связывается с ДНК нервной клетки. В результате активизируется целая совокупность генов, ответственных за синтез белков, которые «достраивают» синапсы и тем самым повышают их эффективность. Этот процесс и лежит в основе консолидации следа памяти. Запускающий его белок получил сложное название — *cAMP response element binding protein (CREB)*, т.е. белок, связывающийся с цАМФ-зависимым элементом. Чем выше уровень CREB в нейроне, тем быстрее происходит консолидация памяти. Обычно циклический АМФ в клетке разрушается ферментом фосфодиэстеразой (ФДЭ). Теоретически подавление активности ФДЭ приводит к увеличению времени доступности CREB, а значит, и эффективности, и скорости процесса формирования памяти. Но ингибиторы ФДЭ пользуются у специалистов весьма сомнительной репутацией. С помощью одного из них в Японии пытались лечить депрессию, но лекарство вызывало у людей побочное действие — тошноту. Тем не менее в предварительных испытаниях ингибиторы ФДЭ прекрасно зарекомендовали себя в качестве средств, эффективно улучшающих память. Поэтому неудивительно, что фармацевтические компании занялись разработкой препаратов, основанных на ФДЭ (класс соединений, известных под названием PDE-4) [46].

Ученые возлагают большие надежды на препарат МЕМ 1414. Интересно, что у приматов и грызунов в старости отмечается ухудшение памяти, как и у пожилых людей. В преклонном возрасте 50 % животных утрачивает способность к образованию новых следов памяти, а МЕМ 1414 восстанавливает ее почти до нормального уровня.

**Таблица 2. Область применения ноотропов при лечении наркологической патологии (по материалам А.К. Яроша, 2003; И.Н. Пятницкой, 2003; Л.А. Громова, 2004)**

Направленность применения	Цель применения	Этап лечения
Вытрезвляющее действие	Купирование острых интоксикаций (передозировок) — токсикогенной фазы отравлений психоактивными веществами разной степени тяжести	Догоспитальный, ранний госпитальный
Восстановительное (постинтоксикационное)	Лечение симптомов соматогенной фазы отравления (последствия острой интоксикации)	Стационарный (ранний госпитальный), амбулаторный
Абстинентные состояния	Ослабление проявления психического, неврологического и соматического компонентов абстинентного синдрома	Стационарный, в ряде случаев амбулаторный
<b>Антипсихотическое воздействие</b>		
Острые психозы (делирий, энцефалопатия Гайе — Вернике)	Ослабление психотической симптоматики, протекторное действие, препятствующее развитию тяжелых психоорганических осложнений	Стационарный
Подострые и хронические энцефалопатии (Корсакова и др.)	Восстановление когнитивных функций	Стационарный
Восстановительное (постзапойное, постабстинентное, постпсихотическое)	Устранение имеющихся психических и соматоневрологических расстройств, развившихся в результате хронической интоксикации	Стационарный, а затем амбулаторный
Противорецидивное	Поддержание длительности ремиссии	Поздний стационарный, амбулаторный

**Таблица 3. Перспективы создания новых ноотропных средств с психостимулирующим действием (по материалам S. Hall, 2003)**

Тип препарата	Компания	Предназначение	Статус
Ингибитор CREB	Helicon Therapeutics	Подавление неприятных воспоминаний	В начале разработки
Активатор CREB	Helicon Therapeutics	Улучшение памяти. Нейродеструктивные заболевания	В начале разработки
Активатор CREB (MEM 1414)	Memory Pharmaceuticals в сотрудничестве с Roche	Улучшение памяти	В 2003 г. прошел клинические испытания
Регулятор тока кальция (MEM 1003)	Memory Pharmaceuticals	Улучшение памяти	Прошел испытания на безвредность
Фензерин	Axonux	Лечение легких и средних форм терапевтической болезни Альцгеймера	Завершены испытания эффективности
Модафинил (провигил)	Cephalon	Лечение нарколепсии	Имеется в продаже
Метилфенидат (риталин)	Novartis	Повышение уровня внимания	Имеется в продаже
Донепезил (арисепт)	Eisai/Pfizer	Лечение легких и средних форм болезни Альцгеймера	Имеется в продаже
Ривастигмин (экселон)	Novartis	Лечение легких и средних форм болезни Альцгеймера	Имеется в продаже
Галантамин (реминил)	Janssen	Лечение легких и средних форм болезни Альцгеймера	Имеется в продаже

Мнение, что CREB — наилучшая основа для создания «стимуляторов» памяти, разделяют далеко не все ученые. Выбор этого гена не очень оправдан с биологической точки зрения, особенно если речь идет о млекопитающих. Ведь CREB экспрессируется в организме повсюду. Некоторые исследователи даже полагают, что новые препараты окажутся не более эффективными, чем кофеин. К тому же CREB далеко не единственный способ манипулирования памятью [46, 47].

Открытие нейротрофических пептидных факторов побудило к формированию новой стратегии фармакотерапии — пептидергической, или нейротрофической, терапии нейродегенеративных заболеваний. Исходная идеология связывает нейродегенеративные процессы, включая болезнь Альцгеймера, с активностью различных нейротрофических факторов мозга и нейропептидов. На этой основе был разработан ряд препаратов, успешно применяемых в терапии широкого спектра неврологических расстройств. Наибольший успех имел Цереброкурин®, который успешно используется в клинике неврологических и психиатрических заболеваний. Нейропептиды свободно проникают через гематоэнцефалический барьер и оказывают многостороннее действие на ЦНС, что сопровождается высокой эффективностью и выраженной направленностью действия при условии очень малой их концентрации в организме. Тесная взаимосвязь всех отдаленных последствий ишемии, а также общность их триггерных механизмов позволяют наряду с локальным воздействием на них использовать модулирующие влияния через системы регуляторов, осуществляющих контроль за экспрессией вторичных клеточных мессенджеров, цитокинов и других сигнальных молекул, а также за запуском генетических программ апоптоза, антиапоптозной защиты, усиления нейротрофического обеспечения. Такие регуляторные (модуляторные) влияния устраняют общую дезинтеграцию во взаимодействии сложных и часто разнонаправленных молекулярно-биохимических механизмов, восстанавливая их нормальный баланс. Особо важную роль играют эндогенные регуляторы функций ЦНС — нейропептиды. Их молекулы, представляющие собой короткие аминокислотные цепи, «нарезаются» из более крупных белковых молекул-предшественников ферментами протеолиза (процессинг) лишь «в нужном месте и в нужное время» в зависимости от потребностей организма [44]. Нейропептиды существуют всего несколько секунд, но длительность их действия может измеряться часами. Эндогенное образование нейропептида в ответ на какое-либо изменение внутренней среды приводит к высвобождению ряда других пептидов, для которых первый является индуктором. Если их совместное действие однонаправленно, эффект будет суммированным и продолжительным. Выход пептида может регулироваться несколькими регуляторными пептидами предыдущего каскада. Таким образом, эффекторная последовательность совокупности пептидов образует так называемый пептидный регуляторный континуум, особенность которого заключается в том, что каждый из регуляторных пептидов способен индуцировать или

ингибировать выход ряда других пептидов. В результате первичные эффекты того или иного пептида могут развиваться во времени в виде цепных и каскадных процессов. Особенностью структуры нейропептидов является наличие нескольких лигандных групп связывания, предназначенных для разных клеточных рецепторов. Это одно из молекулярных объяснений присущей им полифункциональности. Физиологическая активность нейропептидов во много раз превышает аналогичное действие непептидных соединений. В зависимости от места высвобождения нейропептиды могут осуществлять медиаторную функцию (передачу сигнала от одной клетки к другой); модулировать реактивность определенных групп нейронов; стимулировать или тормозить выброс гормонов; регулировать тканевой метаболизм или выполнять функцию эффекторных физиологически активных агентов (вазомоторная, Na<sup>+</sup>-уретическая и другие виды регуляции). Известно, что нейропептиды способны регулировать активность про- и противовоспалительных цитокинов через модуляцию активности их рецепторов. При этом восстановление нормального баланса цитокинов происходит более эффективно, чем при воздействии на отдельные цитокиновые системы. Как правило, цитокиновые эффекты нейропептидов сопровождаются их влиянием на генерацию оксида азота и другие оксидантные процессы. Многие нейропептиды проявляют выраженные нейротрофические ростовые свойства, а также способны регулировать экспрессию ранних генов. С учетом того что нейропептиды легко проникают через гематоэнцефалический барьер (в отличие от полипептидных цепей факторов роста), трудно переоценить их потенциальную терапевтическую значимость [44, 48, 49]. Одним из наиболее перспективных препаратов нейротрофического ряда является Цереброкурин®, который содержит свободные аминокислоты, нейропептиды и низкомолекулярные продукты контролируемого протеолиза низкомолекулярных белков и пептидов головного мозга эмбрионов крупного рогатого скота [50]. Технология изготовления препарата Цереброкурин® представляет собой ноу-хау. Впервые Цереброкурин® был зарегистрирован в Украине 22 октября 1997 г. (№ P/97/315/1); 16 декабря 2002 г. препарат прошел перерегистрацию (P.12.02/05672). Механизм действия и точки приложения Цереброкурина® принципиально отличаются от других препаратов нейропептидной природы, в частности от церебролизина. Цереброкурин® содержит пептиды, несущие в себе программу анализа состояния и строительства ЦНС. Таким образом, конечный эффект различается вследствие качественно отличного механизма действия. Защитные эффекты Цереброкурина® на ткань мозга включают его оптимизирующее действие на энергетический метаболизм мозга и гомеостаз кальция, стимуляцию внутриклеточного синтеза белка, замедление процессов глутамат-кальциевого каскада и перекисного окисления липидов. Вместе с тем препарат обладает выраженными нейротрофическими эффектами [50]. В исследованиях, проведенных в последние годы, установлена способность Церебро-

курина® повышать экспрессию гена — транспортера глюкозы (GLUT-1) через гематоэнцефалический барьер и таким образом увеличивать ее транспорт к головному мозгу в условиях экспериментальной ишемии. Показано также, что нейротрофические свойства Цереброкурина® связаны с защитой цитоскелета нейронов вследствие ингибирования кальцийзависимых протеаз, в том числе кальпаина, и увеличения экспрессии микротубулярного кислого протеина-2 (MAP2). Наряду с этим Цереброкурин® увеличивает аффинность связывания BDNF с его рецепторами. Влияние препарата на trk-B-рецепторы нейротрофинов может свидетельствовать о вовлечении его в регуляцию естественных факторов роста. В экспериментальных исследованиях выявлена способность Цереброкурина® предотвращать гиперактивацию микроглии и снижать продукцию ИЛ-1α и других провоспалительных цитокинов, что отражает влияние препарата на выраженность местной воспалительной реакции и процессов оксидантного стресса в ишемизированной зоне мозга [50–52].

В настоящее время Цереброкурин® нашел широкое применение в клинической практике. Установлены следующие его эффекты [50, 52]:

1. Курсовое лечение Цереброкурином® не оказывает сколько-нибудь заметного отрицательного влияния на процессы кроветворения, гемостаз, азотовыделительную функцию почек и пигментообразующую функцию печени.

2. При курсовом лечении Цереброкурин® проявляет умеренный гепатопротекторный эффект.

3. Уже при кратковременном десятидневном применении Цереброкурин® оказывает оптимизирующий, регулирующий гиполипидемический эффект, снижая уровень общего холестерина, ХС ЛПНП и коэффициент атерогенности у больных с исходно нарушенным обменом липидов и липопротеинов.

4. Умеренное гепатопротекторное и в большей мере гиполипидемическое действие Цереброкурина® следует рассматривать как дополнительный существенный метаболический эффект препарата, расширяющий спектр его применения у больных с сосудистой патологией.

5. Цереброкурин® является эффективным терапевтическим средством в лечении больных с остаточными явлениями ОНМК, в том числе перенесших реконструктивные операции на магистральных сосудах головы в связи с ОНМК, у больных с начальной и умеренной хронической дисциркуляторной энцефалопатией.

6. Цереброкурин® при курсовом применении вызывает заметное субъективное улучшение у пациентов с различной степенью выраженности церебральной сосудистой патологии: улучшение общего состояния, увеличение общей двигательной активности, уменьшение и исчезновение головных болей и головокружений, уменьшение болей и увеличение объема движений в паретической конечности, уменьшение эмоциональных нарушений.

7. Цереброкурин® при курсовом лечении обуславливал реституцию патологической неврологической симптоматики: снижение тонуса и спастичности, повы-

шение мышечной силы и объема движений в паретической конечности, уменьшение анизокории, улучшение выполнения координационных проб.

8. По данным нейропсихологических исследований установлено улучшение памяти, внимания, эмоционально-волевых установок. У пациентов с афатическими нарушениями отмечалось улучшение спонтанной, диалоговой, автоматизированной, повторной речи, появлялась способность к пересказу текста, увеличивался объем слухоречевой памяти.

9. Цереброкурин® оказывал положительное влияние на церебральную гемодинамику (по данным реоэнцефалографического и доплеровского исследования): у больных с остаточными явлениями ОНМК и хронической дисциркуляторной энцефалопатией снижался повышенный тонус мозговых сосудов, происходило адекватное изменение пульсового кровенаполнения, несколько увеличивался кровоток по магистральным (наружной и внутренней сонной) артериям головы, уменьшались явления асимметрии артериального кровотока и венозной дисциркуляции.

10. Цереброкурин® вызывал сложную перестройку функциональных систем, генерирующих альфа-, бета-, дельта- и тета-ритмы, качественно отличную у больных с различными исходными типами ЭЭГ-нарушений. В целом повышение энергетики мозга, уменьшение патологической активности, регулирующее влияние препарата на функциональное состояние структур — пейсмекеров ритмов мозга на всех уровнях (корковом, корково-подкорковом, гемодинамическом) создает благоприятную основу для проведения физической, психологической и социальной реабилитации больных с церебральной сосудистой патологией, в особенности перенесших ОНМК.

11. Оптимизирующий гиполипидемический эффект у больных с исходно нарушенным обменом липидов и липопротеинов, умеренно выраженное гепатопротекторное влияние следует рассматривать как дополнительный, существенный метаболический механизм воздействия препарата, расширяющий спектр его применения у больных с церебральной сосудистой патологией.

12. Отсутствие побочных явлений, положительное действие на нейрометаболизм и церебральную гемодинамику, нейропсихологические функции в сочетании с нормализующим влиянием на функцию печени и обмен липидов и липопротеинов позволяют рекомендовать Цереброкурин® для комплексной терапии различных форм церебральной сосудистой патологии.

13. Первоначальная базисная доза должна составлять не менее 20 мл (10 инъекций). Усиление интенсивности терапии в виде продления первоначального курса до 15–20 инъекций и повторные курсы особенно желательны при грубой органической патологии мозга, в частности у больных с перенесенным ОНМК.

Высокая степень эффективности, позитивное влияние на метаболизм мозговой ткани позволяют говорить о целесообразности применения Цереброкурина® и при алкогольной болезни. Проведенные нами

экспериментальные исследования показали высокую нейропротекторную активность данного препарата в условиях 30-дневной насильственной алкоголизации крыс [30].

Так, 30-дневное введение крысам алкоголя приводило к снижению экспрессии генов раннего реагирования *c-fos*, вызывая этим нарушение процессов обучения и памяти. Курсовое назначение нейропептидов приводило к увеличению количества *c-fos*-позитивных нейронов в СА1 зоне гиппокампа по отношению к контрольной группе. Важно отметить, что увеличение экспрессии гена *c-fos* под влиянием Цереброкурина® происходило на фоне восстановления когнитивных функций алкоголизованных животных.

Цереброкурин® продемонстрировал способность нормализовать экспрессию гена *c-fos*. Данный эффект Цереброкурина®, вызывающий увеличение количества *c-fos* белка в нейронах на 50 % по сравнению с контролем, является одним из главных звеньев их церебропротекторного действия — за счет усиления экспрессии гена *c-fos* изменялся морфологический тип гибели нейронов, переключаясь на более мягкий апоптотический путь. Апоптотическая гибель нейронов является оптимальным, упорядоченным процессом прекращения жизнедеятельности деструктивно измененных нейронов, при котором стабилизируются клеточные мембраны, содержание клеток утилизируется путем образования апоптотических телец и их фагоцитоза, без развития воспалительной реакции. За счет нормализации экспрессии гена *c-fos* Цереброкурин® позитивно влиял и на когнитивный дефицит алкоголизованных крыс. Известно, что ген *c-fos* не реагирует на очень сильную стимуляцию, например, световую, звуковую или болевую, в тех случаях, когда воздействие не несет в себе элементов новизны. Но как только ситуация обогащается новой информацией, ген «просыпается». На системном уровне активность генов в мозге при обучении переходит под когнитивный контроль. Подобная динамика экспрессии гена была отмечена и в экспериментах по месячной алкоголизации крыс [30]. Исследования экспрессии *c-fos* на 3-и сутки алкоголизации животных показали статистически достоверное по отношению к интактным животным усиление экспрессии гена в СА1 зоне гиппокампа (зона, отвечающая за такие интегративные функции головного мозга, как обучение, мышление, память). После 1-месячной алкоголизации крыс обучали в тесте условной реакции пассивного избегания (УРПИ), после чего у крыс исследовалась экспрессия гена *c-fos* в той же зоне гиппокампа. В этом случае не было зафиксировано увеличения экспрессии гена, хотя в интактной группе животных, подвергшихся обучению, было отмечено существенное повышение числа *c-fos*-позитивных нейронов в СА1 зоне гиппокампа. Важно отметить, что животные с 1-месячной алкоголизацией в тесте УРПИ продемонстрировали наличие стойкого когнитивного дефицита. При проведении УРПИ животных, получавших Цереброкурин®, наличие когнитивного дефицита не было нами зарегистрировано. Можно предположить, что в механизме развития

когнитивного дефицита у алкоголизованных крыс существенную роль играет подавление экспрессии гена раннего реагирования, так как белковые продукты этого гена выполняют разнообразные функции в нервных клетках [29, 30]. В частности, изменяют связи нейрона, устанавливая функциональную специализацию клетки в системе. Данное предположение подтверждается и опытами других исследователей, в которых показано, что подавление трансляции мРНК *c-fos* в структурах мозга нарушает кратковременную память в различных моделях обучения у разных видов животных. Следует отметить, что введение Цереброкурина® вызывало не гиперэкспрессию генов, а их нормализацию. Проведенные экспериментальные исследования показали, что в головном мозге крыс после введения 40% этанола в течение 30 суток наблюдалось угнетение энергетического метаболизма. Так, ингибировалась активность цитохром-С-оксидазы, отмечалось снижение уровня гликогена, глюкозо-6-фосфата, малата, наблюдалось торможение продукции АТФ. Кроме того, на фоне развивающегося энергодефицита в мозговой ткани усиливались процессы окислительной модификации белка мозга и увеличение маркерных продуктов — АФГ и КФГ на фоне угнетения активности СОД. Курсовое назначение Цереброкурина® приводило к нормализации показателей оксидативного стресса, а также к восстановлению макроэргов в головном мозге. Данный эффект нейропептида объясняется его способностью позитивно влиять на глобальный фактор транскрипции AP-1, который ответственен за синтез супероксиддисмутазы и каталазы, а также ингибировать развитие митохондриальной дисфункции. В наших ранних исследованиях была установлена его способность тормозить открытие митохондриальной поры [18].

В связи с высокой нейротропной активностью Цереброкурина® в условиях экспериментальной алкоголизации крыс можно ставить вопрос о дальнейшем углубленном изучении данного препарата с целью его применения в клинической практике для лечения алкоголизма и связанного с ним поражения центральной нервной системы.

Таким образом, обобщение накопленных сведений и дальнейшее исследование нейрохимии и нейробиологии синдрома психической зависимости от психоактивных веществ позволит определить направления фармакологической коррекции психического состояния пациентов в ремиссии, обозначить группы лекарственных препаратов, подавляющих влечение к психоактивным веществам.

## Список литературы

1. Нужный В.П. Механизмы и клинические проявления токсического действия алкоголя: Руководство по наркологии / Под ред. Н.И. Иванца. — М.: Медпрактика, 2002. — Т. 1. — С. 74-94.
2. Альтшулер В.Б. Клиника алкоголизма: Руководство по наркологии / Под ред. Н.И. Иванца. — М.: Медпрактика, 2002. — Т. 1. — С. 203-233.
3. Пивень Б.Н. Экзогенно-органические заболевания головного мозга. — М.: Медицина, 1998. — 144 с.

4. Энтин Г.М., Крылов Е.Н. Клиника и терапия алкогольных заболеваний. — М.: МНИИ психиатрии, 1994. — Т. 1. — 229 с.
5. Шабанов П.Д. Наркология: Практическое руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 560 с.
6. Беленічев И.Ф., Ганчева О.В. Сигнальная роль активных форм кислорода в регуляции физиологических функций // Патология. — 2005. — Т. 2, № 1. — С. 4-10.
7. Губський Ю.І., Беленічев І.Ф., Коваленко С.І. та ін. Основні шляхи утворення активних форм кисню в нормі та при ішемічних патологіях // Совр. пробл. токсикол. — 2004. — № 2. — С. 8-16.
8. Губский Ю.И., Беленічев И.Ф., Павлов С.В. и др. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы) // Совр. пробл. токсикол. — 2005. — № 3. — С. 20-26.
9. Болдырев А.А. Окислительный стресс и мозг // Соросовский образовательный журнал. — 2001. — № 4. — С. 21-28.
10. Halliwell B., Aurota O. *Molecular Biology of Free Radicals in Human Diseases*. — St. Lucia London: OICA Int, 1999. — 352 p.
11. Беленічев І.Ф., Губський Ю.І., Левицький Є.Л. та ін. Антиоксидантна система захисту організму (огляд літератури) // Совр. пробл. токсикол. — 2002. — № 3. — С. 24-31.
12. Болдырев А.А., Куклей М.Л. Свободные радикалы в нормальном и ишемическом мозге // Нейрохимия. — 1996. — Т. 13. — С. 271-278.
13. Губский Ю.И. Токсическая гибель клетки: свободно-радикальное повреждение ДНК и апоптоз // Лікування та діагн. — 2001. — № 4. — С. 8-11.
14. Paul V.N., Chopra K., Kulkarni S.K. Prooxidant role of histidine in hypoxic stressed mice and Fe<sup>2+</sup>-induced lipid peroxidation // Meth. and Find. Exp. and Clin. Pharmacol. — 2000. — Vol. 22, № 7. — P. 551-555.
15. Dhar-Mascareno M., Sacramo J.M. Hypoxia — reoxygenation — induced mitochondrial damage and apoptosis in human endothelial cells // Free Radic. Biol. Med. — 2005. — Vol. 38, № 10. — P. 1548-1554.
16. Buttke T.M., Sadstrom P.A. Oxidative stress as a mediator of apoptosis // Immunol. Today. — 1994. — 15. — P. 7-14.
17. Carmody R.J., Cotter T.G. Signalling apoptosis a radical approach // Redox Rep. — 2001. — 6. — P. 77-90.
18. Беленічев И.Ф., Колесник Ю.М., Павлов С.В., Абрамов А.В., Бухтиярова Н.В. Митохондриальная дисфункция при церебральной патологии. Нейропротекция Цереброкурином // Международный неврологический журнал. — 2008. — № 4(20). — С. 23-29.
19. Завалишин И.А., Захарова М.Н. Оксидантный стресс — общий механизм повреждения при заболеваниях центральной нервной системы // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1996. — № 2. — С. 111-114.
20. Xie Y.W., Wolin M.A. Role of nitric oxide and its interaction with superoxide in the suppression of cardiac muscle mitochondrial respiration. Involvement in response to hypoxia/reoxygenation // Circulation. — 1996. — 94. — P. 2580-2586.
21. Лукьянова Л.Д., Дудченко А.М. Регуляторная роль митохондриальной дисфункции при гипоксии и ее взаимодействие с транскрипционной активностью // Вестн. РАМН. — 2007. — № 2. — С. 3-13.
22. Галкин М.А., Сыроешкин А.В. Кинетический механизм реакции синтеза АТФ, катализируемый митохондриальной F<sub>0</sub>-F<sub>1</sub>-АТФазой // Биохимия. — 1999. — Т. 64, вып. 10. — С. 1393-1403.
23. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека: Пер с англ.: В 2 т. — М.: Мир, 1993. — Т. 1. — 384 с.
24. Беленічев И.Ф., Павлов С.В., Губский Ю.И., Левицький Е.Л., Бабенко Л.П. Влияние производного хиназолина на экспрессию генов раннего реагирования, процессы свободнорадикального окисления в тканях головного мозга при хроническом иммобилизационном стрессе // Современные проблемы токсикологии. — 2007. — № 2. — С. 41-44.
25. Okazaki K., Sagata N. The Mos/MAP kinase pathway stabilize c-Fos by phosphorylation and augments its transforming activity in NIH 3T3 cells // EMBO J. — 1995. — Vol. 14. — P. 5048.
26. Colotta F., Polentarutti N., Sironi M., Mantovani A. Expression and involvement of c-fos and c-jun protooncogenes in programmed cell death by growth factor deprivation in lymphoid cell lines // J. Biol. Chem. — 1992. — Vol. 267. — P. 18278-18283.
27. Roffler-Tarlov S., Gibson J., Tarlov E., Stolarov J., Chapman D., Alexiou M., Papaioannou V. Programmed cell death in the absence of c-Fos and c-Jun // Development. — 1996. — Vol. 122. — P. 1-9.
28. Sheng, M., Greenberg M.E. The regulation and function of c-fos and other immediate early genes in the nervous system // Neuron. — 1990. — 4. — 477-485.
29. Александров Ю.И., Греченко Т.Н., Гаврилов В.В. и др. Закономерности формирования и реализации индивидуального опыта // ЖВНД. — 1997. — Т. 1, № 2. — С. 34-45.
30. Беленічев И.Ф., Левицький Е.Л., Павлов С.В. Роль гена раннего реагирования c-fos в норме и при нейродеструктивной токсической патологии. Возможности фармакокоррекции нейротропными лекарственными средствами // Совр. пробл. токсикол. — 2008. — № 1. — С. 17-27.
31. Brann D.W., Bhat G.K., Lamar C.A., Mahesh V.B. Gaseous transmitters and neuroendocrine regulation // Neuroendocrinology. — 1997. — № 65. — P. 385-395.
32. Зозуля И.С., Мартынюк В.Ю., Майструк О.А. Нейропротекторы, ноотропы, нейрометаболиты в интенсивной терапии поражений нервной системы. — К., 2005. — 130 с.
33. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
34. Воронина Т.А. Гипоксия и память. Особенности эффектов и применения ноотропных препаратов // Вестник РАМН. — 2000. — № 9. — С. 531-537.
35. Пирадов М.А. Нейрореаниматология инсульта: состояние проблемы // Вестник РАМН. — 2003. — № 12. — С. 68-70.
36. Скворцова В.И., Гудкова В.В., Иванова Г.Е. Принципы ранней реабилитации больных с инсультом // Инсульт. — 2002. — № 7. — С. 28-33.
37. Chapman C.A., Olanov C.W. *Neuroprotective approaches to the treatment of neurodegenerative disorders*. — London: Academic Press Limited, 2002. — 360 p.
38. Черный В.И., Ельский В.Н., Городник Г.А., Колесников А.Н. Острая церебральная недостаточность. — Донецк, 2007. — 511 с.
39. Гарибова Т.Л., Галаева И.П., Воронина Т.А. и др. Эффект нооглотила у крыс с интрацеребральной посттравматической гематомой (гемморазическим инсультом) // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2003. — № 3. — С. 18-22.
40. Калинин П.П., Соловьев А.П. Опыт применения фенотропила при лечении астенического синдрома и вегетативных нарушений острого периода закрытой черепно-мозговой травмы. Отчет об апробации препарата в Главном клиническом госпитале Тихоокеанского флота. — Владивосток, 2005.
41. Иванец Н.Н., Ахапкина В.И. Применение Фенотропила у больных хроническим алкоголизмом // Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 19-23 апреля 2004, Москва. — С. 169.
42. Волошин В.М., Ахапкина В.И. Эффективность малых доз Фенотропила в общесоматической практике // Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 19-23 апреля 2004, Москва. — С. 112.

43. Колосова С.А., Воробьева О.В., Ахапкина В.И. Результаты клинических исследований применения Фенотропила при лечении астенических расстройств психогенного генеза // Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 19–23 апреля 2004, Москва. — С. 194.
44. Шабалов Н.П., Скоромец А.А., Шумилина А.П., Платонова Т.Н. и др. Ноотропные и нейропротективные препараты в детской неврологической практике // Вестн. Рос. воен.-мед. академии. — 2001. — № 1(5). — С. 24-29.
45. Цыган В.Н., Богословский М.М. Влияние кортексина на память и внимание // Воен.-мед. журн. — 2004. — № 9. — С. 46-48.
46. Беленичев И.Ф., Мазур И.А., Стец В.Р. Ноотропная терапия: прошлое, настоящее, будущее // Новости медицины и фармации. — 2004. — № 26. — С. 34-41.
47. Gupta M., Gupta Y.K., Agarwal S. et al. A randomized double-blind placebo controlled trial of melatonin add-on therapy in epileptic children on valproate monotherapy: effect of glutathione peroxidase and glutathione reductase enzymes // Brit. J. Clin. Pharmacol. — 2004. — V. 58. — P. 542-547.
48. Козловская М.М., Козловский И.И., Вальдман Е.А., Середенин С.Б. Селанк и короткие пептиды семейства тафтсина в регуляции адаптивного поведения при стрессе // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2002. — Т. 88, № 6. — С. 751-761.
49. Арефьева И.А. Изучение действия аналога АКТГ и тафтсина на клетки нервной системы млекопитающих: Дисс... канд. биол. наук. — М., 1992.
50. Ена Л.М., Кузнецова С.М., Кузнецов В.Н. и др. Материалы экспериментальных и клинических испытаний препарата «Цереброкурин®». — К., 1997. — 115 с.
51. Сергиенко А.Н. Применение препарата Цереброкурин® при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний сетчатки // Новости медицины и фармации. — 2001. — № 12(97). — С. 8.
52. Евтушенко С.К., Дубовцева О.А. Диагностика и лечение речевых нарушений у детей с психической и неврологической патологией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2001. — № 7. — С. 62-65.

Получено 16.03.09 □

Беленичев И.Ф., Павлов С.В., Соколик О.П., Бухтиярова Н.В.  
Запорізький державний медичний університет

#### НОВІ МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ АЛКОГОЛЬНОЇ ХВОРОБИ. ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ЦЕРЕБРОКУРИНУ®

**Резюме.** У статті описані патобіохімічні, метаболічні, морфофункціональні зміни, що відбуваються в тканинах головного мозку шурів із моделюванням алкоголізму. Поданий огляд основних ноотропних препаратів, використовуваних для лікування енцефалопатії алкогольного генезу. Встановлено, що курсове призначення Цереброкуруину® призводить до гальмування утворення АФК, забезпечує посилення продукції енергії, знижує концентрацію маркерів окислювального ушкодження білків. Крім того, Цереброкурин® за рахунок нормалізації експресії гена c-fos впливає на процеси апоптичної загибелі нейронів, що забезпечує відновлення когнітивних функцій.

**Ключові слова:** алкоголізм, нейрони, нейропротекція, Цереброкурин®.

Belenichev I.F., Pavlov S.V., Sokolik Ye.P., Bukhtiarova N.V.  
Zaporizhyye State Medical University, Ukraine

#### NEW OPPORTUNITIES IN TREATMENT OF ALCOHOLIC DISEASE. PROSPECTS OF CEREBROCURIN® APPLICATION

**Summary.** The article presents the data about pathobiochemical, metabolic and morphofunctional changes in brain of rats with the model of alcoholism. The review of basic nootropic drugs used in treatment of encephalopathy of alcoholic genesis is considered. It was revealed that course treatment with Cerebrocurin® contributes to inhibition of producing of AFO, activation of producing of energy, reduces the concentration of proteins oxidative damage markers. In addition, due to normalization of gene of c-fos expression Cerebrocurin® influenced the processes of neurons apoptotic death that contributes to recovery of cerebral functions.

**Key words:** alcoholism, neurons, neuroprotection, Cerebrocurin®.