

ОБЗОР

УДК 577.17.01-616.8
©О.А.Гомазков

СИСТЕМЫ НЕЙРОХИМИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ ПАТОЛОГИИ МОЗГА

О.А.Гомазков

ГУ НИИ Биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича РАМН,
119121 Москва, Погодинская, 10; эл. почта: gomazkov@ibmh.msk.su

Анализируется роль различных групп регуляторов мозга (нейротрансмиттеры, регуляторные пептиды, нейротрофические и ростовые факторы, цитокины), которые рассматриваются как целостная многоэтажная структура

Анализ развития ишемических и нейродегенеративных заболеваний ЦНС свидетельствует о вовлечении перечисленных компонентов нейрохимической регуляции на всех стадиях развития патологии. Теоретической основой для обоснования роли систем химической регуляции являются (а) тезис о дисбалансе различных субстанций в структурах мозга, как исходного патогенетического принципа, (б) положение о генетически обусловленной гетерогенности структур мозга, избирательно уязвимых или, наоборот, устойчивых к повреждающему воздействию

В качестве общей причины большого числа заболеваний мозга (ишемических, деменциальных и др.) постулируется запуск реакций апоптоза, "нормальная" биологическая функция которого в нервной ткани становится итоговым фактором патологии.

Ключевые слова нейрохимия, регуляция мозга, патология мозга, нейромедиаторы, нейротрофические факторы, нейропептиды, апоптоз

ВВЕДЕНИЕ С высоты сегодняшней нейрофизиологии можно определить, что МОЗГ ЕСТЬ СИСТЕМА РЕГУЛИРУЕМЫХ ТРАНСМИССИЙ. Функция первичных клеток состоит в обеспечении коммуникационных взаимодействий как друг с другом, так и с множеством других, соматических клеток организма. Очевидно, такая сложная управленческая миссия должна быть обеспечена столь же сложной и упорядоченной структурой химических коммуникаций.

Нейромедиаторы оказываются основным понятием современных представлений о физико-химической природе нейротрансмиссии, и поначалу сведения об их деятельности ограничивались пределами синаптической структуры. Возникшая дилемма "искра или бульон" ("war of the sparks and the soup") решилась к концу XX-го века в пользу второго, тем более что по вероятно случайному совпадению словечко "soup" в жаргонной лексике английского языка может также переводиться как "оживлять, придавать силу". Что вполне соответствует функциональному назначению вещества-медиатора. Исследования Генри Дейла, Отто Леви, Уолтера Кеннона, Нобелевских лауреатов 30-годов прошлого столетия, послужили изначальной искрой и придали силу этому направлению в мире.

СИСТЕМЫ НЕЙРОХИМИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ МОЗГА

В 40-50 гг. отечественный физиолог Х.С.Коштыянец обосновывал "энзимохимическую теорию медиаторного процесса". Он разработал несколько положений, основным из которых было представление, что медиатор есть специализированный продукт метаболизма нервной клетки. В отличие от традиционной медиаторной теории, в которой ацетилхолин отводился роль лишь передаточного агента между двумя структурами, было предложено *"рассматривать медиатор в системе непрерывного биохимического процесса его биосинтеза с участием белков и ферментов"* [1]. Это положение предопределило нынешнее понимание "медиаторного дефицита", или, наоборот, гиперпродукции медиатора при некоторых формах невропатологии, как основной причины дезинтегративных процессов в мозге.

В противовес "мономедиаторному" принципу, постулированному О.Леви, в трудах Х.С.Коштыянца обосновывалась теория множественности медиаторов (что с лихвой подтвердила последующая история нейрохимии). На большом числе примеров всего эволюционного ряда рассматривался принцип "смены медиаторов" - как в процессе онтогенеза, так и в результате индивидуальных приспособительных актов животного. При изучении систем "донервных" медиаторов в рамках эволюционно-онтогенетического подхода было сделано заключение, что медиаторное вещество может исходно быть "рядовым" тканевым метаболитом, как ацетилхолин, гистамин, адреналин, серотонин и др. В основе предлагаемого принципа было положение о "врастании" вещества-метаболита в медиаторный процесс. Вот почему, говорим мы сегодня, не может быть нейро- или кардио- (и т.п.) специфических химических регуляторов, хотя они могут именоваться "нейропептидами", "ростовым фактором эндотелия", "серотонином" или "ангиотензином".

Последующие десятилетия принесли множество подтверждений правоты этих представлений, утверждавших мозаичный поливалентный принцип работы химических факторов, как СИСТЕМЫ специализированной нейрогуморальной регуляции. Поэтому вторым положением исходного понимания причин нарушения функций мозга является представление о *нарушении соотношения систем химической регуляции как патогенетического принципа*.

Нейрохимическая "механика" управления большинством соматических и поведенческих процессов видится ныне в значительной мере понятной или представляемой в принципе. Понятны связанные с мозгом феномены патологической нейрохимии - наркотической зависимости, агрессивного поведения, патологической боли, ишемических и возрастных заболеваний мозга. Известны средства и механизмы фармакологического воздействия на конкретные структуры мозга, предупреждающие или корригирующие такие расстройства.

За последние десятилетия было открыто немало новых компонентов химической регуляции физиологических (и соответственно, патофизиологических) процессов, целостное представление которых свидетельствует о многоуровневой СИСТЕМЕ биохимической и структурной (клеточной, тканевой) организации. Условно можно определить четыре группы.

(а) НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ. В дополнение к известным ранее ацетилхолину, гистамину, дофамину (и др.) открыт ряд новых субстанций низкомолекулярной природы (глутамат, ГАМК, сАМР, NO), участвующих в качестве исполнителей или регуляторов медиаторного процесса.

(б) РЕГУЛЯТОРНЫЕ ПЕПТИДЫ. Выявлено несколько десятков физиологически активных пептидов, которые выполняют роль универсальных регуляторов разнообразных физиологических процессов, сопряженных с активностью других звеньев регуляции - эндокринной, иммунной систем и т.п.

(в) ЦИТОКИНЫ. Открыты факторы, именуемые цитокинами, или хемокинами: растворимые белки, участвующие в организации двусторонней коммуникации иммунной и нервной систем. В мозге эти факторы осуществляют взаимодействие различных типов клеток (нейронов, глиальных, эндотелиальных),

а также иммуноактивных клеток крови (лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и лимфоцитов).

В частности, один из таких факторов - интерлейкин-1бета (IL-1bета); его рецепторы в большой насыщенности представлены в клетках гиппокампа, отделах, "заведующих" когнитивными функциями мозга. IL-1bета и другие хемокины активно продуцируются в ишемизированном мозге; установлена причастность IL-1bета к нейродегенеративным явлениям, сопровождающим патологию деменций.

(д) СИСТЕМА НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ И РОСТОВЫХ ФАКТОРОВ. Открытие Р.Леви-Монтальчини (см. [2]) предопределило новый этап в исследовании систем химической регуляции физиологических и патологических процессов. С первых исследований Фактора роста нервов (NGF) за минувшие полвека было открыто несколько десятков соединений, составивших группу нейротрофических ростовых факторов.

Современные принципы организации систем химической регуляции мозга

Исходя из анализа современной информации, представляется возможным суммировать некоторые правила, характерные для упорядоченной работы систем химических регуляторов.

(1). Исходное назначение веществ, выполняющих регуляторную миссию, - обеспечение *нормальных* физиологических процессов в организме: его роста, приспособительных реакций к изменениям внутренней и внешней среды, выполнения функционально необходимых задач. При этом огромному разнообразию этих задач соответствует включение механизмов регуляции, адекватных уровню физиологической потребности и особенностям ткани (органа), где этот процесс реализуется.

(2). Существует вполне четкая специализация субстанций или систем химической регуляции - как передатчиков сигнала, модуляторов его реализации, отслеживания обратной связи хода и финальной стадии процесса с включением пролонгирующих, усиливающих или ингибирующих звеньев. Эти модулирующие медиаторный процесс факторы могут выполнять свою деятельность на уровне синаптической трансмиссии, передачи сигнала от рецептора к эффекторной клетке, "разведения" процессов на уровне постмембранных трансдукторных реакций с учетом "химизма" ткани и рецептор-лигандного стимула, экспрессии геномных процессов для обеспечения синтеза необходимых структурных или регуляторных продуктов.

(3). Ключевой фигурой работы химических регуляторов как мозга, так и соматических тканей, оказывается *рецептор*. В экспериментальных исследованиях причастность вещества определяется, как правило, стимулированной экспрессией или увеличенной плотностью рецепторных структур, специфичных для вещества-лиганда. Для одной и той же субстанции-медиатора может обнаруживаться несколько изоформ рецепторов, различно локализованных в ткани или субклеточных структурах и имеющих неодинаковую аффинность (предпочтительность) по отношению к данному веществу.

Установлена, например, тканевая гетерогенность рецепторов ГАМК в структурах гиппокампа даже в пределах апикальных и базальных отростков пирамидных клеток. Состояние этих рецепторов находится под влиянием кортикостероидных гормонов, модулирующих таким образом ингибиторный тонус гиппокампа в условиях стресса [3]. Существенным оказывается то, что разные изоформы рецепторов могут опосредовать различные типы трансмембранной сигнализации и различные типы физиологического ответа. Например, ангиотензин II при наличии ограниченного числа изоформ его рецепторов участвует в релизинге медиаторов в мозге, констрикторном ответе кардиомиоцитов и васкулярных клеток, выбросе гормонов из надпочечников и др.

Все более значимой становится информация о роли систем химических регуляторов при патологии. В соответствии со спецификой и интенсивностью

СИСТЕМЫ НЕЙРОХИМИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ МОЗГА

возникающего возмущения, перечисленные химические системы контроля клеточного и тканевого гомеостаза оказываются в условиях рассогласования и могут стать активным источником нарушения биохимического процесса и повреждающего клетку воздействия. Такова, очевидно, "причинная механика" формирования дисрегуляторных процессов на уровне межклеточных взаимодействий. Одним из наиболее распространенных примеров служит нарушение медиаторной функции глутамата и образование на его основе нейротоксических продуктов. "Двуликой" оказывается также функция оксида азота в зависимости от нарушения его синтеза в отдельных нейрональных структурах и в эндотелии.

Объемное видение различных систем химической регуляции и различных "этажей" управления биохимическими и физиологическими процессами позволяет определить положение, что *патология развивается как нарушение соразмерности функционирования этих регуляторных систем*. С той же неопровержимостью, которая лежит в основе их "нормальной" регуляторной деятельности, с той же лабильностью, с которой эти соединения обеспечивают развитие и адаптивные функции как отдельных клеток, так и организма в целом, в условиях патологии данная "химическая машина" начинает работать как целенаправленная система диссонанса. Поистине, *добро, обращенное в чрезмерность, становится фактором зла!* И в этом современное понимание патогенеза заболевания любого уровня и любой этиологии.

Существует иерархия клеток ЦНС, которые проявляют *селективную восприимчивость* ("предпочтительную чувствительность") к ишемии. Нейроны являются наиболее уязвимыми клетками мозга, хотя глиальные клетки (олигодендроциты и астроциты) также оказываются весьма уязвимыми к повреждающему воздействию. Существенное значение имеет большая вариабельность чувствительности определенных популяций нейронов в отделах ЦНС, которая зависит от особенностей регионарного кровотока мозга, метаболических потребностей клеток мозга и их нейрохимической специализации. Однако в последнее время был осмыслен ряд фактов, которые позволяют говорить о принципиально новом понимании избирательного развития патологических процессов в мозге и роли систем химических регуляторов в этих процессах.

ПЕРВОЕ. Молекулярные и клеточные маркеры возрастных изменений мозга значительно варьируют в различных регионах мозга и в различных типах нейронов. Различают два типа таких нейронов: (а) где происходит аккумуляция нерепарируемых повреждений ядерной ДНК, и (б) где такой аккумуляции не происходит вследствие уничтожения клеток за счет апоптоза. В конечном счете, соотношение таких нейрональных пулов определяет функциональное состояние мозга в целом на различных этапах его жизни: принцип, определяемой "исторической" формулой "Лучше меньше, да лучше" ("The aging brain: less neurons could be better" [4]).

ВТОРОЕ. Согласно современным воззрениям, развитие нейродеструктивных процессов в мозге происходит как следствие нарушения циклов клеточного деления нервных клеток [5]. Воспроизведение стадий нейронального цикла подвергается расстройству, в первую очередь, на уровне обменных и медиаторных процессов, контролируемых специализированной системой нейрохимических факторов.

ТРЕТЬЕ. Нарушение клеточного цикла может обуславливать развитие неврологических явлений, связанных с апоптозом и характерных, например, для болезни Альцгеймера [6]. Таким образом, абберантная реэкспрессия белков клеточного цикла "взрослых" нейронов запускает механизм бета-амилоидной токсичности, как основы многих нейродегенеративных расстройств мозга.

На основании этих выводов мы можем постулировать положение об *избирательной уязвимости* к повреждающему воздействию отдельных групп

нейронов и/или отдельных регионов мозга. Это положение складывается из анализа данных, получаемых как в экспериментальном, так и клиническом материале. некоторые примеры которых будут приведены ниже.

Уровни химической регуляторной дезинтеграции при ишемической патологии мозга

Большое число экспериментальных и клинических исследований позволяет с достаточной точностью проследить этапные биохимические сдвиги, возникающие при нарушении церебральной гемодинамики и ишемии мозга. При ишемии и реперфузии возникает каскад множественных процессов, включающих нарушение мембранной целостности и ионного транспорта, прогрессирующего протеолиза, расстройства функционального необходимого взаимодействия нейромедиаторов, индукцию апоптотических процессов, ведущих в конечном счете к гибели популяций нервных клеток.

Первично ишемия мозга приводит к быстрой потере макроэргических фосфатов клетки, общей деполяризации, которая способствует эксцессивному релинзingu глутамата и - в уязвимых нейронах - к открытию регулируемых глутаматом кальциевых каналов. Как следствие резкого увеличения Ca^{2+} в цитозоле активируются кальпаин, кальцинейрин и фосфолипазы. Важной частью этих начальных деструктивных процессов служит активация NO-синтазы, аккумуляция свободной арахидоновой кислоты и выход Ca^{2+} из эндоплазматического ретикула. Нарушение нормальной энергопродукции клеток и активация пероксилигитов стимулирует возникновение активных форм кислорода (АФК). Высокий уровень катехоламинов, сопровождающий, как правило, ишемический приступ, ведет к блокаде активности рецепторов тирозинкиназ, взаимодействующих с нейротрофическими ростовыми факторами, и к подавлению трансдукторных реакций в мембранах нейронов. Активация каспаз, главных факторов апоптоза, возникающая в первые часы реперфузии, связана с нарушением целостности митохондрий и высвобождением из них каспазы-9 и цитохрома c.

Положение о том, что медиаторы, физиологически активные пептиды и нейротрофические ростовые факторы вовлечены в патологию ишемических расстройств мозга, приобрело в настоящее время множество доказательств.

Нейромедиаторы. Согласно современным воззрениям, глутамат расценивается как медиатор, обеспечивающий множественный ответ нейрона на разнообразные физиологические и биохимические стимулы. Изменение внеклеточной концентрации глутамата, провоцируемое апоксической деполяризацией мембран нейрона, является исходным моментом патогенеза церебральной ишемии. Установлена двуфазность релинзingu глутамата; начальный пик выброса медиатора во внеклеточное пространство связан с предшествующим увеличением Ca^{2+} и деполяризацией мембраны [7]. Релинзинг глутамата может быть вызван также увеличением эндогенного содержания DOPA, обусловленного кратковременной ишемией [8].

Конкретизация роли глутаматных рецепторов при ишемии мозга показывает, что метаботрофные рецепторы (mGluR1 и mGluR5) вовлечены в ход реакций, приводящих к образованию арахидоновой кислоты. Применение антагонистов этих рецепторов защищает клетки переднего мозга от гибели в условиях кратковременной ишемии [9]. Обсуждается тактика торможения пресинаптического высвобождения глутамата в качестве основного нейропротекторного подхода в клинике ишемических расстройств. Поскольку агонист серотониновых 1(A) рецепторов, препарат BAYx3702, вдвое снижает релинзинг глутамата, вызываемый окклюзией мозговых сосудов, постулируется связь серотонинергических и глутаматергических структур в контроле процессов, прерывающих развитие ишемии [10].

Помимо глутамата, в начальный период церебральной ишемии важную роль играет тормозный медиатор ГАМК, который выполняет протективную функцию.

СИСТЕМЫ НЕЙРОХИМИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ МОЗГА

Исследование соотношения глутамат/ГАМК *in vivo* (метод микродиализа) в центральном ядре и в периферической зоне мозга мышей, подвергнутого фокальной ишемии, показало, что нарушение этого соотношения в первые 30 минут в пользу глутамата является триггерным механизмом повреждения центральной коры [11]. Соотношение возбуждающих и тормозных медиаторов, исследованных в спинномозговой жидкости 110 пациентов с полушарным ишемическим инсультом, показало, что значительное увеличение уровня глутамата и аспартата в первые 6 часов служит критерием тяжести заболевания. Неблагоприятный прогноз связывается с показателями низкого уровня ГАМК в первые несколько дней инсульта и прогрессирующим увеличением аспартата, несмотря на нормализующееся в этот период содержание глутамата [12].

При ишемии мозга увеличивается также уровень экстраклеточного аденозина. Функциональная связь ГАМК-ергической и аденозиновой систем играет важную роль в обеспечении постсинаптической нейротрансмиссии [13]. При экспериментальной ишемии аденозин, очевидно, подавляет функцию ГАМК, включаясь в цепь процессов, ведущих к экспрессии возбуждающих аминокислот. В глиальных клетках аккумуляция аденозина может иметь как цитотоксическое, так и цитопротекторное следствия. Это немаловажное наблюдение [14] свидетельствует о клеточно-тканевой специфичности ("химизме") различных популяций нейрональных структур, с которыми ассоциируется их чувствительность в условиях повреждения.

В исследовании [15] изучался релизинг из стриатума крысы глутамата, ГАМК и дофамина в условиях кратковременной ишемии, которая вызывалась введением эндотелина-1, сильного вазоконстрикторного пептида. Уровень преречисленных медиаторов увеличивался в сотни раз. Сделан вывод о том, что резкое увеличение внеклеточного дофамина является в большей мере, чем релизинг глутамата, триггерным фактором развития каскадных явлений, ведущих к неврологическому дефициту.

Оксид азота. Оксид азота (NO) является высоко реактивной молекулой с широким спектром регуляторных функций, представленных в большинстве тканей. NO исполняет роль универсального модулятора физиологических процессов в структурах нервной системы, участвуя в контроле интранейрональной коммуникации, синаптической пластичности, релизинга медиаторов и ростовых факторов, экспрессии рецепторов и молекул межклеточной сигнализации.

На модели ишемического повреждения, вызываемого перевязкой средней мозговой артерии у спонтанно-гипертензивных крыс, было установлено, что синтез NO обратно зависимо коррелирует с образованием АФК ($O_2^{\cdot-}$); дефицит образования NO в нейрональной ткани связан с образованием молекул, запускающих каскад апоптотических реакций [16]. Однако по данным [17] ингибирование нейрональной NOS (локальное введение L-NAME) и, соответственно, снижение уровня NO в пирамидальных нейронах гиппокампа, наоборот, нивелируют выраженность ишемических повреждений. Сравнение образования NO в стриатуме крыс в острой и подострой фазах фокальной церебральной ишемии (соответственно, 24 и 48 часов) позволило заключить, что зависимое от индуцибельной NO-синтазы образование больших количеств этой субстанции, очевидно, играет негативную роль на более поздних стадиях нейродегенеративного процесса [18].

В работе на 102 пациентах, у которых уровень NO определялся в спинномозговой жидкости, выявлено в среднем большее содержание вещества по сравнению с контрольными испытуемыми. У половины пациентов с ранними проявлениями неврологических расстройств, анализируемых в системе Canadian Stroke Scale, уровень NO был вдвое выше, чем у инсультных больных со стабильным состоянием. Таким образом, значительное увеличение содержания NO (> 5 микромоль/мл) достоверно коррелирует с проявлениями ранних неврологических нарушений, независимо от других важных показателей

ишемического инсульта, такого, например, как уровень глутамата в спинномозговой жидкости [19].

В целом, данные этого раздела позволяют сделать ряд заключений:

- Синтез NO в ишемизированных структурах мозга является важным фактором, включенным в регуляцию отсроченной гибели клеток. Его образование в ранний период ишемического повреждения *препятствует* запуску апоптотических процессов программируемой гибели нейронов.

- Синтез NO, зависимость от *определенной* изоформы NO-синтазы, вносит различный вклад в развитие постишемических процессов в регионе мозга, подвергнутого повреждению.

- Клинический анализ свидетельствует, что увеличенный уровень NO в спинномозговой жидкости пациентов с ишемическим инсультом ассоциируется с более выраженными нарушениями мозга и более ранними проявлениями неврологической недостаточности.

Регуляторные пептиды. Поскольку присутствующие в мозге физиологически активные пептиды играют большую роль в регуляции ЦНС, представляет интерес анализ их участия в патологии ишемических расстройств мозга.

Ренин-ангиотензиновая система причастна не только к периферической регуляции уровня артериального давления, но и влияет на церебральный кровоток. Роль ангиотензина II и AT(1) рецепторов была исследована у спонтанно-гипертензивных крыс на модели ишемии, вызываемой окклюзией средней церебральной артерии с последующей реперфузией. Применение кандесартана, антагониста AT(1) рецепторов, используемого в режиме 14-дневной профилактики, предотвращало изменения кровотока в приграничном кортикальному инфаркту регионе мозга и значительно снижало зону ишемического поражения [20]. Изящные эксперименты, выполненные [21] на трансгенных мышах с выключенными AT(1) рецепторами, показали, что вызываемая окклюзией средней мозговой артерии ишемия выражена в значительно меньшей степени. Результаты, таким образом, демонстрируют прямую корреляцию между активностью ангиотензина II в мозге и тяжестью ишемического нарушения при экспериментальном инсульте, а также возможность влиять на эту патологию с помощью антагонистов рецепторов AT(1).

Экспериментальные данные свидетельствуют также о патогенетической роли нейропептида Y при церебральной ишемии, вызываемой окклюзией средней мозговой артерии. Интракаротидная или интрацистернатальная инъекция нейропептида Y в начальный период ишемии или в период реперфузии значительно ухудшали течение и исход патологии [22].

Опиоидный пептид ноцицептин (орфанин FQ), по-видимому, также причастен к ухудшению патологических явлений при экспериментальной ишемии мозга. При глобальной ишемии, обусловленной повышением внутричерепного давления, с последующей реперфузией, отмечалось четырехкратное увеличение уровня этого пептида. Антагонист рецепторов орфанина тормозил релизинг и вазодилаторные эффекты глутамата и NMDA и препятствовал патологическим проявлениям [23]. Блокада рецепторов ноцицептина/орфанина снижала релизинг глутамата, вызываемый ишемическими стимулами в срезах коры мозга [24].

На модели окклюзии средней церебральной артерии была установлена роль гипофизарного полипептида, активирующего аденилатциклазу (PACAP). Иммунореактивность PACAP оказалась существенно сниженной в пирамидных клетках, особенно чувствительных к повреждению полей C1, и в клетках Пуркинью; в пирамидных клетках более резистентных полей C3 изменений выявлено не было [25, 26]. Речь идет, таким образом, о протективной функции этого пептида.

Роль тахикининовых пептидов (вещества P, нейрокина В и группы рецепторов - NK1, NK2, NK3) была рассмотрена на модели фокальной церебральной ишемии крыс. Окклюзия средней мозговой артерии приводила к

СИСТЕМЫ НЕЙРОХИМИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ МОЗГА

увеличению уровня вещества Р и активности рецептора NK1 в популяции глутаматергических пирамидных клеток. Увеличенная экспрессия мРНК, кодирующей препротахикинин В, наблюдалась между 2-м и 7-м днями после ишемии в ГАМК-ергических нейронах [27].

Данная работа в какой-то мере служит моделью понимания роли нейропептидов в ишемической патологии мозга: не будучи ведущими участниками патогенеза, как глутамат или ГАМК, пептиды, экспрессируемые в адекватных ишемическому поражению нейронах, участвуют в эндогенной нейропротекции, повышая ингибирующий потенциал ГАМК, или, наоборот, облегчают провоцируемую глутаматом нейротоксичность.

Интересные результаты получены при изучении мелатонина. Он рассматривается как нейропротективный агент, нейтрализатор свободных радикалов, которые участвуют в инициации деструктивных процессов в ишемизированной клетке. В исследованиях на кошках с использованием неврологического и гистологического контролей изучались эффекты внутривенной инъекции мелатонина на фоне церебральной ишемии. Ишемия вызывала тяжелые нарушения структуры полей гиппокампа CA1-CA4, которые, однако, были выражены значительно меньше у животных, получавших мелатонин. Неврологический дефицит, контролируемый в течение недели эксперимента, оказался в 2-3 раза ниже в начальной фазе ишемии и сводился практически к нулевому значению на 7-й день [28].

Интерлейкины. Ишемические и реперфузионные нарушения мозга сопровождаются развитием воспалительных реакций поврежденной ткани и изменениями микроглии и активности лейкоцитов. Цитокины, осуществляющие регуляцию провоспалительных процессов, активируют хемотаксис и "организуют" репарацию поврежденной ткани. Имеется информация о том, что цитокины активно участвуют в начальной стадии постишемических изменений мозга.

В клинических исследованиях в первые часы после возникновения ишемического инсульта выявлена увеличенная продукция цитокинов (типа IL-1, IL-6), способствующих инфильтрации лейкоцитов. Установлена корреляция между изменением уровня IL-6 в плазме крови и функциональной динамикой состояния пациентов (см. обзор [29]).

На мышцах с генетическим дефектом интерлейкина (IL-1 knock-out) выявлены существенно меньшие размеры ишемического инфаркта мозга в сравнении с контрольными животными. Интрацеребральная инъекция антагониста рецептора IL-1 также уменьшала размеры повреждения, как у контрольных, так и у нокаутированных по IL-1 мышей [30].

Важные результаты получены на клеточных моделях. На культуре срезов гиппокампа было установлено, что IL-1beta в низких концентрациях потенцировал вызванную гипоксией нейродегенерацию, тогда как высокие дозы не имели такого эффекта. Наоборот, эти высокие дозы обладали нейропротективным действием на комбинированной модели NMDA-нейротоксичности и кислородно/глюкозной депривации. Оба эффекта, и нейротоксический, и протективный блокировались антагонистами рецепторов IL-1beta [31]. Результаты свидетельствуют о сложной парадигме про- или антиишемических эффектов цитокинов, зависящих, в частности, от *изотипа* вещества и от уровня его экспрессии (т.е. действующей концентрации).

Нейротрофические и ростовые факторы. Эти вещества характеризуются как высокомолекулярные полипептиды от 27 до 43 кДа, с последовательностью более 100 аминокислотных остатков. Как и для нейропептидов, приставка "НЕЙРО"-трофические является условной, поскольку и здесь выявляется их полиорганный функциональный принадлежность. Среди полутора десятков исследуемых факторов наиболее значимой, помимо NGF, оказывается роль нейротрофического фактора мозга (BDNF), фактора некроза опухоли (TNF), эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF), инсулиноподобного ростового фактора-I (IGF-I). Согласно

сегодняшним представлениям, функция ростовых факторов заключается в модуляции биохимических реакций, осуществляемой на различных уровнях физиологического процесса: экспрессии генов функционально значимых белков, рецепторов, медиаторов; включении и/или выключении альтернативных регуляторных систем.

Ряд данных свидетельствует о том, что основная функция VEGF связана с селективным воздействием на сосудистый эндотелий и периваскулярные клетки мозга. Исследования, выполненные с мутантными мышами и рекомбинантными белками, подтвердили, что этот фактор роста не только опосредует пролиферацию эндотелиальных клеток, но также регулирует сосудистую дифференцировку, регрессию и проницаемость. Через несколько дней после ишемического инсульта выявляются пролиферативные явления в эндотелиальных клетках и стимулируется ангиогенез. Исследования подтверждают ключевую роль VEGF в этих процессах. При этом каждый из компонентов семейства VEGF обнаруживает при церебральной ишемии свою уникальную функцию как в начальный период сосудистой дестабилизации, так и на последующих этапах ангиогенеза [32,33]. Терапевтическое использование рекомбинантных препаратов VEGF направлено на стимуляцию коллатеральной микроциркуляции и церебральной реваскуляризации. Инфузия rVEGF(165) в латеральный желудочек мозга крыс в течение 7 дней увеличивала плотность микрососудов при минимальном проявлении отечных признаков [34].

Нейротрофический фактор мозга (Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF) широко представлен в структурах ЦНС. Его мРНК идентифицирована в гиппокампе, амигдале, таламусе, пирамидных клетках неокортекса и в мозжечке. BDNF контролирует баланс глутаматергической и ГАМК-ергической систем. Изменения уровня BDNF в различных частях переднего мозга после окклюзии средней артерии показали значительные вариации. Содержание фактора в гиппокампе и фронтальной коре ишемизированной стороны мозга было выше в сравнении с контрлатеральной областью [35]. Определение уровня мРНК BDNF при умеренной (олигомической) ишемии мозга в отсутствие очевидных признаков нейронального нарушения показало его значительную (более 80%) экспрессию в гранулярных клетках гиппокампа уже через 6 часов окклюзии [36].

Инсулиноподобные ростовые факторы (IGF) имеют широкое представительство и разнообразный спектр контролируемых процессов в организме. Ряд данных свидетельствует о протективном действии IGF-I при церебральной ишемии. Интрацистернальное или интраназальное введение препарата вызывало существенное уменьшение ишемических повреждений мозга крыс [37, 38].

Трансформирующий ростовой фактор (TGF-alpha) имеет также широкое распространение в тканях организма. В структурах ЦНС идентифицирована мРНК TGF-alpha на всех стадиях развития мозга. Исследования на бабуинах показали, что кратковременная ишемия (окклюзия церебральной артерии) приводила к экспрессии мРНК TGF-alpha в тех регионах мозга, где отмечалось снижение кислородного метаболизма. Гистологические исследования подтвердили, что наибольшая экспрессия TGF-alpha отмечена в зоне, пограничной инфаркту, и соответствует участкам сохраненных зон мозга. В этой связи формулируется вопрос о TGF-alpha как "эндогенном маркере неврологического стресса" [39].

В большом семействе факторов роста фибробластов (FGF), насчитывающем более 20 разновидностей, наиболее изученными представляются basic FGF и FGF-alpha. Оба фактора причастны к функции нейрональных структур (гипоталамус, сетчатка глаз и др.) и секретирующих органов (гипофиз, тимус, кора надпочечников); они обладают хемотаксической активностью и стимулируют рост новых капилляров *in vivo* и *in vitro*. bFGF приписывается важная роль в репарации нервных клеток после травмы мозга. В экспериментах на культуре клеток PC12 было установлено, что механизм нейропротективной активности bFGF связан с

СИСТЕМЫ НЕЙРОХИМИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ МОЗГА

экспрессией трансдукторного фактора Ras-фосфатидилинозитол 3-киназы [40].

Нейротрофический фактор глиальных клеток (GDNF) распространен практически во всех больших регионах ЦНС и в спинном мозге. Специфичность GDNF впервые была установлена для дофаминергических нейронов культуры эмбриона крысы. GDNF рассматривается как аутокринный регулятор нейромышечной активности, влияет на рост аксонов, экспрессию генов нейрональной регенерации и поддерживает фенотип мотонейронов при возрастной патологии ЦНС. Нейропротективный механизм GDNF осуществляется за счет модуляции активности NMDA рецепторов. В экспериментах на молодых и возрастных крысах показано, что GDNF препятствует гибели нигральных дофаминовых нейронов, вызываемой 6-гидроксидофамином [41]. У крыс с окклюзионной ишемией мозга выявлялись повреждения, преимущественно локализованные в стриатуме, а также в теменной коре. Исследования обнаружили одновременное увеличение уровня мРНК GDNF в слое гранулярных клеток зубчатого ядра [42].

Суммируя приведенные данные, следует отметить, что мы еще далеки от понимания истинной роли цитокинов и нейротрофических факторов. Возможно, это относится к нынешнему уровню понимания функций этих регуляторов вообще, поскольку история их изучения довольно скромна в сравнении с эпохальными достижениями в исследовании классических медиаторов. Можно предполагать, что применительно к ишемической патологии мозга, нейротрофические факторы или оказываются вовлеченными неспецифично (как отголосок общей картины ишемического "шторма" в структурах мозга), или (например, VEGF) отражают его основную функцию как регулятора сосудисто-эндотелиального гомеостаза. Следует также констатировать, что, согласно приведенной информации, эти регуляторы могут играть роль протективных факторов, или, наоборот, соучастников картины патогенеза.

Выявляемые в ряде публикаций расхождения в значительной мере зависят от особенностей постановки экспериментального исследования. Сроки, выбранные как точки информации, зоны мозга и специфичность задачи эксперимента могут вносить существенные разночтения в понимание конечной картины. Кроме того, нельзя в ряде случаев (точнее, в большинстве случаев) говорить об однотипном характере регуляторного влияния того или иного вещества: его "появление" в определенный момент функционального состояния и определенного участка биологической структуры также *регулируется сопряженными компонентами целостной системы химических факторов мозга*.

Значение этих преимущественно экспериментальных исследований состоит в том, что они служат *предтечей клинического внедрения* в проблему, позволяют устанавливать конкретику патологических событий, недоступных для работы с пациентом. Их роль также несомненна в апробации новых возможностей фармакологического вмешательства в ишемическую патологию мозга, определения "терапевтических окон", которые усиливают позицию клинициста.

Практическая реализация информации о роли описанных регуляторных химических систем при ишемии мозга выражается в разработке стратегии фармакологической коррекции, осуществляемой на различных стадиях патологического процесса. С этих позиций тактика монотерапевтического вмешательства в глобальный разлад обусловленных ишемией и реперфузией процессов оказывается несостоятельной. По мнению White et al. [43], мультитерапевтический подход, учитывающий поливалидность и стадийность ишемических расстройств мозга, должен включать:

- торможение образования продуктов перекисного окисления липидов;
- торможение активности кальпаинов, ферментов протеолиза;
- нейротрофическую коррекцию ростовыми факторами, необходимыми для раннего поддержания биохимических сигнальных и трансляционных процессов в нервной клетке;
- торможение экспрессии и активности каспаз, ферментов апоптоза.

Уровни химической регуляторной дезинтеграции при возрастных и нейродегенеративных заболеваниях мозга

В общепринятом представлении для нейродегенеративных заболеваний, включая деменцию Альцгеймеровского типа (ДАТ), характерным оказывается ряд событий, непреложно связанных между собой: мутации предшественника амилоидного пептида или полиморфизм АРО-Е генов, которые ведут к образованию токсических амилоидов; отложение амилоидных бляшек и образование нейрофибриллярных сплетений; дефицит холинергических медиаторов в структурах переднего мозга; экспрессия экзайтотоксических продуктов; нарастающая потеря нейрональных и синаптических структур в гиппокампе и коре; развитие окислительного стресса (образование АФК) и апоптоз. Однако конкретные, этапные, звенья патохимических и патоморфологических процессов, порядок и степень участия целостной системы химических регуляторов мозга (а, точнее, условия и порядок их дезорганизации) представляются далеко не определенными.

Роль медиаторов. В ряду каскадных явлений, ведущих к развитию нейродегенеративных расстройств, важное место принадлежит процессам, связанным с пониженной перфузией церебральных сосудов. Концепция "критического порога церебральной гипоперфузии" [44] рассматривает недостаточность мозгового кровообращения (возрастной или органической природы) в качестве исходной причины патогенеза ДАТ. Региональные расстройства церебральной микрогемодинамики влекут функциональные изменения эндотелия с нарушением синтеза и релизинга NO. Получены доказательства, что базальный, или "тонусный" уровень NO оказывается определяющим для повышенной чувствительности части эндотелиальных клеток к медиаторным (возбуждающим), иммунным и нейрональным влияниям. Таким образом, развитие эндотелиопатии связано с дефицитом базального уровня NO в части клеток и последующим запуском каскадных реакций нейродегенеративного характера.

В ряду этих негативных явлений несомненной является связь между продукцией NO различными типами васкулярных и нейрональных клеток и развитием ДАТ. Наряду с выполнением важной функции по регуляции микроциркуляторного гомеостаза, NO, включаясь в цепь негативных реакций, стимулирует образование свободных радикалов, индуцирующих, в свою очередь, процессы апоптоза. Сниженная активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) сопряжена с увеличенным уровнем проапоптотического фактора p53 в эндотелиальных и мышечных клетках [45].

Весьма распространенной для понимания причин ДАТ является "холинергическая гипотеза". Данные электроэнцефалографии и показатели когнитивной функции, характерные для этих расстройств, акцентируют развитие атрофии в базальных холинергических нейронах переднего мозга, иннервирующих неокортекс, гиппокамп и другие отделы мозга. Два элемента холинергической дисрегуляции являются ключевыми в этом рассмотрении: изменение активности ацетилхолинэстеразы и экспрессия никотиновых рецепторов в "уязвимых" клетках мозга. В пораженных участках мозга и в цереброспинальной жидкости выявлены значительные изменения активности и полиморфизма фермента. Кроме того, ацетилхолинэстераза образует стабильный комплекс с сенильными бляшками, значительно увеличивая нейротоксичность амилоида [46]. Наконец, холинергический дефицит служит причиной пониженной экспрессии никотиновых рецепторов, опосредующих функцию ацетилхолина.

Роль нейропептидов. Наряду с классическими нейротрансмиттерами, вазоинтестинальный пептид (VIP), кортиколиберин, вещество P, соматостатин и гормон роста могут играть определенную роль в патогенезе возрастных дегенеративных нарушений. Явная корреляция прослеживается между уровнем нейропептида Y в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и клиническими

СИСТЕМЫ НЕЙРОХИМИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ МОЗГА

характеристиками деменции; низкий уровень соматостатина-28 и VIP в ЦСЖ, обнаруженный у пациентов с болезнью Альцгеймера (БА), свидетельствует об измененном процессинге предшественников этих пептидов [47].

Экспериментальные исследования и обзорные публикации анализируют роль галанина. Увеличенная экспрессия пептида в холинергических базальных нейронах переднего мозга сопряжена с нарушениями памяти и когнитивных функций. Уровень галанина последовательно увеличивался в ЦСЖ по мере формирования БА, отражая ее динамику и степень неврологических нарушений [48]. Однако галанин скорее стимулирует высвобождение ацетилхолина в сохранившихся нейронах переднего мозга, выполняя адаптивную миссию сдерживания патогенеза. Радиографический анализ рецепторов галанина в нейронах базальных ядер выявил их повышенную экспрессию на ранних стадиях БА [49]. В экспериментах на трансгенных мышах установлено, что гиперэкспрессия галанина ассоциируется со снижением числа выявляемых холинергических нейронов базальных ядер; у таких животных определяются признаки неврологического дефицита, характерные для БА [50]. Исследования, проведенные на постмортальном материале пациентов с БА, обнаруживают гипертрофию содержащих галанин холинергических волокон в уцелевших участках ядер на поздних стадиях заболевания [51].

Заслуживает внимания информация об изменениях активности ангиотензин-превращающего фермента АПФ и экспрессии рецепторов AT(1) в коре мозга при БА. В пирамидальных нейронах коры пациентов с БА выявлено увеличенное содержание антигенов АПФ, ангиотензина II, плотности рецепторов AT(1), что отражает повышенную активность ренин-ангиотензиновой системы мозга. Кроме того, увеличенная иммунореактивность АПФ и ангиотензина II выявляется в периваскулярной зоне кровеносных сосудов коры мозга, что свидетельствует об участии этого пептида в нейродегенеративных процессах, связанных с нарушениями микроциркуляции [52].

В экспериментальных исследованиях установлена протективная роль RASAP. На культуре клеток PC12, подверженных нейротоксичности прионовым белковым фрагментом 106-126, обнаружено торможение активности каспазы-3 и уменьшение апоптозной гибели клеток под влиянием RASAP-27; защитный эффект пептида был связан с влиянием на трансдукторные звенья - PKA, MAP-киназу и RAS1 рецепторы [53].

Ростовые нейротрофические факторы. Большой массив данных свидетельствует о том, что синтез и процессинг амилоидного белка-предшественника (APP) сопряжен с изменениями экспрессии ростового фактора нервов (NGF). Увеличенный уровень NGF обнаруживается в цереброспинальной жидкости у пациентов с БА. Очевидно, повышенное содержание NGF отражает его аккумуляцию в мозге и может рассматриваться в качестве маркерного признака патологии Альцгеймера.

Исследование NGF в сыворотке крови пациентов с преклиническими характеристиками БА выявило пониженное содержание в стадии начальной деменции и, наоборот, повышенное у пациентов с БА [54]. Этим данным соответствуют сведения о двукратном увеличении уровня белкового предшественника NGF в регионах-мишенях патологии Альцгеймера - в гиппокампе и в париетальной коре мозга [55]. На трансгенных мышах, моделирующих патологию Альцгеймера и экспрессирующих анти-NGF рекомбинантные антитела, установлен комплекс признаков нейродегенеративной патологии. Этот комплекс включал: образование амилоидных бляшек, нерастворимых соединений белка тау, наличие нейрофибриллярных клубков в коре мозга и в гиппокампе. Трансгенные мыши с дефицитом NGF обнаруживали признаки холинергической недостаточности и гибели нейронов в кортикальных структурах, которым соответствовали существенные изменения поведенческих тестов [56].

При изучении иммунореактивности низкоаффинного нейротрофинового рецептора (p75NTR) выяснилось снижение его плотности при БА. Этот рецептор служит маркером холинергических нейронов базальных структур переднего мозга. Приводятся также сведения о пониженной экспрессии высокоаффинных *trkA* нейротрофиновых рецепторов в гиппокампе и кортикальных структурах при БА, что, по-видимому, определяет увеличенный уровень NGF в этих отделах мозга и в спинномозговой жидкости у пациентов [57].

Таким образом, как в клинических исследованиях, так и в экспериментах с трансгенными животными подтверждается существенная роль NGF, недостаточный синтез или транспорт которого в ключевых нейрональных структурах ведет к формированию нейродегенеративных расстройств.

Среди других ростовых факторов имеются сведения об интранейрональном транспорте BDNF, его регулируемом синтезе, релизине и влиянии на синаптический уровень; существенен вывод о том, что изменения экспрессии BDNF в определенных регионах мозга оказываются сопряженными с нейродегенеративными процессами болезней Альцгеймера и Паркинсона. Иммунохимические исследования выявили наибольшую локализацию BDNF-1 в телах нейронов, аксонах и дендритах; а также в преимущественных зонах - в гиппокампе, амигдале, в подложке стриатума, в перегородке и в ядрах солитарного тракта. У пациентов с патологией Альцгеймера BDNF идентифицировался в сенильных бляшках и в пирамидальных нейронах кортекса, где обнаруживались также нейрофибриллярные сплетения [58].

Инсулиноподобный ростовой фактор-I (IGF-I) и его рецепторы были исследованы иммуноцитохимически в материале нормального мозга и пациентов с БА. Фармакологический профиль "лигандности" рецепторов IGF-I и их распределение во фронтальной коре, гиппокампе и мозжечке свидетельствовали о роли этого ростового фактора в контроле компенсаторной пластичности и выживания нейронов, подверженных нейродегенеративным воздействиям. Имеются данные о том, что нейропротективная функция IGF-I, реализуется через трансдукторную систему фосфатидилинозитид-3/Akt-киназа [59].

Цитокины. Провоспалительные цитокины вовлечены в цереброваскулярные повреждения, характерные как для атеросклероза, так и для БА. Данные свидетельствуют, что с возрастом увеличивается уровень IL-1beta, TNF-alpha и простагландина E2 в гиппокампе крыс и возрастает прогрессирующая активация циклооксигеназы-2. Естественная "каскадная" тенденция возрастных сдвигов связана, таким образом, с нарастанием воспалительных процессов, при которых существенным оказывается состояние контролирующих эти процессы нейротрофинов.

Морфологические признаки, отражающие провоспалительные процессы, выявляются в "уязвимых" популяциях клеток определенных регионов мозга. Исследование цитокинов в микрососудах, полученных из постмортального материала, показали, что при БА наблюдается значительное увеличение содержания IL-1beta, IL-6 и TNF-alpha [60]. В аналогичном исследовании материала пациентов с БА выявлена экспрессия IL-6 и TGF-1beta в энторинальной коре и в височной извилине. Экспрессия мРНК IL-6 коррелировала с морфологическими показателями образования в этих структурах нейрофибриллярных клубков или нейритных бляшек. Участие цитокинов в процессах, сопряженных с БА, оказывается неравнозначным; данные свидетельствуют о том, что активация цитокинов не наблюдается на поздних стадиях БА [61]. Изучение содержания в цереброспинальной жидкости IL-6 у пациентов с БА выявило увеличение уровня цитокина, совпадавшее с повышенной концентрацией растворимого Fas. Поскольку известно, что патогенез БА сопряжен с индукцией апоптотических реакций и экспрессией факторов Fas и p53, IL-6 рассматривается в качестве посредника этих процессов [62].

Еще один цитокин, интерлейкин IL-10, оказывается вовлеченным в широкий

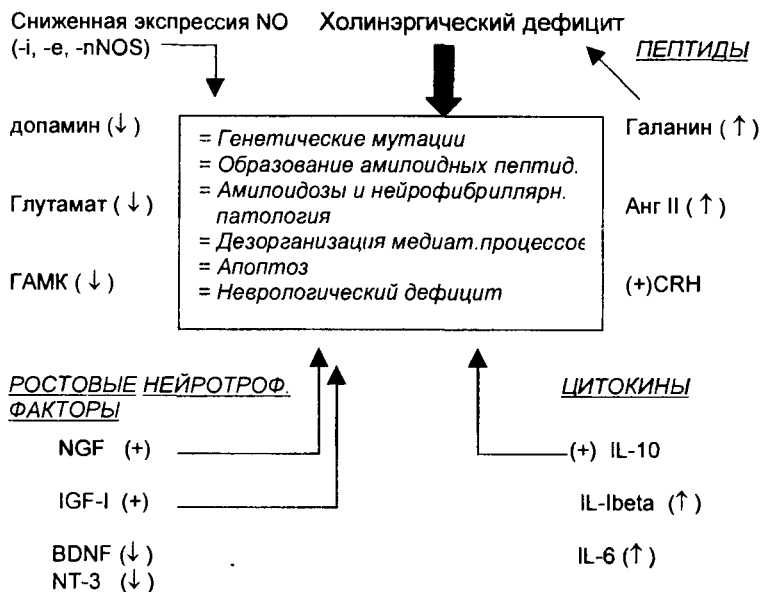
СИСТЕМЫ НЕЙРОХИМИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ МОЗГА

круг клинических симптомов инсульта, рассеянного склероза, менингита, БА, поведенческих расстройств при бактериальных инфекциях. Экспрессия IL-10 обеспечивает защиту нейронов и глиальных клеток мозга преимущественно за счет ингибирования проапоптотических цитокинов и за счет стимулирования защитных сигнальных реакций. Активация рецепторов IL-10 регулирует трансдукторные процессы с участием Jak1/Stat3, MAPK, фосфокиназы-3 и NF-kappaB, в свою очередь, сопряженных с контролем митохондриального апоптоза [63].

Все эти представления суммированы в схеме на рисунке 1.

При анализе клинического и экспериментального материала нередко возникает впечатление его противоречивости. Однако следует иметь в виду, что в данном случае речь идет об этапе накопления сложного фактологического материала, где существенным является учет обоснованной некогда триады "ЧТО?-ГДЕ?-КОГДА?" [64]. А именно: ЧТО? - какой химический агент (медиатор, пептид, фактор, цитокин и др.), в соответствии с его нейрoхимической "специализацией" и синтезом из соответствующих предшественников. ГДЕ? - в какой ткани (более того, в какой зоне мозга, каком типе нервных волокон) проведено его определение и выявлена его активность (экспрессия). КОГДА? - в какой период функционального состояния организма или фазы определенной патологии получены данные. В зависимости от этих обстоятельств участие одного и того же химического регулятора может оказаться весьма различным: индуцирующим, или усиливающим патологическое начало, протективным или нейтральным. Такая конкретизация оказывается непростой, но совершенно необходимой для правильной трактовки роли определенного химического регулятора и - еще более значительно - для правильной оценки средств и времени терапевтической коррекции патологического процесса.

МЕДИАТОРЫ



ОБОЗНАЧЕНИЯ: (+) протекторное действие, (↑) увеличение уровня (активности)

(↓) уменьшение уровня (активности)

Рисунок 1.

Факторы нейрохимической регуляции, участвующие в патогенезе деменции Альцгеймеровского типа. Пояснения: (+) увеличение уровня, (-) снижение уровня, (п) протекция (защита) от патологического процесса. Стрелки указывают "мишени" воздействия.

Апоптоз нейрональных структур. Роль медиаторов, пептидов и нейротрофических факторов

Феноменология нейродегенеративных расстройств любого генеза соответствует современным представлениям об апоптозе, как морфобioхимическом механизме "запрограммированного" уничтожения определенных популяций нервных клеток. В противоположность некрозу, типичному для морфологической картины ишемической невропатологии, апоптоз характеризуется неспособностью синтеза *de novo* белков в клетке. С этой точки зрения различают "апоптоз физиологический" и "апоптоз патологический" [65].

В здоровой ткани механизмы апоптоза пребывают под регулируемым генетическим контролем, и "программируемая уборка" клеток есть биологически необходимый процесс тканевой трансформации в эмбриогенезе или их естественной элиминации у взрослых особей. С общепатологической точки зрения апоптоз представляет собой регуляторный механизм "упорядочения" качественного состава клеточной популяции и своевременного избавления от клеток, ставших функционально "ненужными" или вредными [66] (см. также: [67, 68]).

Принято считать, что исходным процессом запуска апоптоза служит нарушение функции митохондрий в результате существенного изменения окислительного метаболизма, реагирующих на "несанкционированное" образование АФК. Образование АФК и накопление продуктов перекисного окисления вызывает активацию адаптивных механизмов саморазрушения части митохондриального пула. Конечное выражение апоптоза состоит в разрушении геномного аппарата клетки. Эта деструкция складывается как из биохимических (каскад ферментативных реакций, ведущих к гидролизу молекулы ДНК эндонуклеазами), так и морфологических признаков (пикноз ядра, агрегация хроматина) (рис. 2).

Токсичность молекулярных форм кислорода в отношении живых клеток - феномен, обозначаемый в общей форме как "окислительный стресс" и введенный в научную литературу в 1985 году Г.Зисом, оказывается главной причиной развития деструктивных процессов на митохондриальном уровне. Подобно постулату Г.Селье о биологическом стрессе, АФК, как фактор окислительного стресса, характеризуется проявлением как негативных, так и позитивных функций. Ключевым в этом контексте оказывается положение Селье о том, что стресс как универсальное биологическое явление характеризуется выбором адаптационной стратегии в неблагоприятных условиях существования организма. Аналогичным образом на молекулярном и клеточном уровнях образование АФК может обуславливать как сопряженную с гуанилатциклазой активацию факторов ядерной транслокации, экспрессию генов и, соответственно, потенциацию нейрональной активности клеток, так и индукцию апоптоза, т.е. "программируемой" гибели клеток. В настоящее время представлены многочисленные доказательства участия АФК, обретающих при определенных обстоятельствах статус "агрессивных форм", при кардиоваскулярных расстройствах, нейродегенеративных заболеваниях различного генеза, алкоголизме, онкопатологии и др. (см. [69]).

Ю.А.Владимиров исходит из того, что первичные радикалы и АФК не являются функционально "негативными" продуктами метаболизма; имеется немало фактов их необходимости и полезности для реализации регуляторных процессов в клетке любого рода. И, наоборот, при развитии абберантных явлений, развивающихся в митохондриях, при нарушениях в дыхательной цепи, набухании матрикса, образовании пор, приводящих к дисбалансу митохондриальных процессов, возникают явления порочного круга, ведущие к апоптозу. В "трагическом" развитии окислительного стресса доминирует роль пероксидаз, супероксидов, изменения уровня цитозольного Ca^{2+} и образование Fe^{2+} , влияющих на нормальный метаболизм первичных радикалов [70]. Такова молекулярная "механика" дисрегуляции, приводящая к развитию апоптоза и гибели клеток.

На основании представления об апоптозе, как закономерном биологическом явлении, В.П. Скулачевым постулируется концепция ФЕНОПТОЗА, как "способ

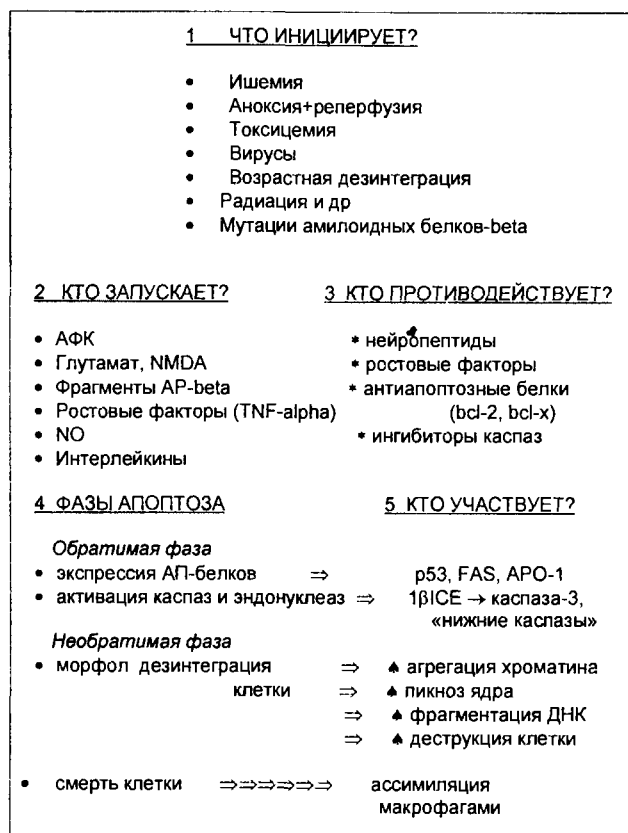


Рисунок 2.
Апоптоз. Общая схема.

очистки сообщества организмов от лишних или приносящих вред индивидуумов посредством их запрограммированной гибели" [71, 72]. С точки зрения как биологической, так и социальной, феноптоз составляет основу современных представлений о старении, которое в рамках человеческой популяции состоит из двух стадий: медленной (накопление структурно-функциональных "ошибок" и повреждений) и быстрой (развитие таких фатальных заболеваний как инфаркт миокарда, нейродегенеративные патологии, инфекционные и онкологические заболевания). Вторая стадия развивается как следствие накопления критического уровня "ошибок", запускающего механизм программируемой гибели жизненно важных популяций клеток.

Выше отмечалось, что развитие нейродегенеративных процессов в мозге происходит как следствие нарушения циклов клеточного деления нервных клеток [5]. Воспроизведение стадий нейронального цикла подвергается расстройству, в первую очередь, на уровне обменных и медиаторных процессов, контролируемых специализированной системой нейробиохимических факторов. Нарушение клеточного цикла может обуславливать развитие неврологических явлений, связанных с апоптозом и характерных, в частности, для нейродегенеративных расстройств мозга [6].

В итоге, дисрегуляция социальная ("феноптический"), активнейшим образом влияя на дисрегуляцию физиологическую, реализуется в виде роста числа и видов заболеваний, именуемых "болезнями современной цивилизации". Изложенные позиции носят на данном этапе характер гипотезы и, соответственно, требуют конкретизации применительно к особенностям человеческой популяции. Все эти обстоятельства позволяют по-новому взглянуть на проблемы возрастных патологий мозга, возникающих как "сплав" генетических и органотипических изменений.

Биохимические и морфоцитологические признаки апоптоза выявляются при различных формах нейродеструктивных заболеваний, исследуемых на клиническом и экспериментальном материале: транзиторной церебральной ишемии; интрацеребральной геморрагии; локальном термическом повреждении мозга; на моделях эпилептогенных судорог, на модели, имитирующей признаки болезни Альцгеймера; в постмортальном материале больных шизофренией; болезнью Паркинсона и Гентингтона, рассеянного склероза.

Апоптоз представляет собой систему "специализированных" биохимических реакций, реализации которых в нейрональных структурах предшествуют каскадно развивающиеся дизрегуляторные процессы в нервной клетке (ткани).

(а) Нарушения нейротрансмиттерных процессов; гиперпродукция экзайтотоксических ("возбуждающих") аминокислот и активация глутаматных рецепторов, провоцируемые различными причинами. Инициация цитотоксичности глутамата играет основную роль в патогенезе острого нарушения мозгового кровообращения, а также возрастных нейродеструктивных процессов, ДАТ, паркинсонизма и др. Апоптоз, как конечная стадия дезинтеграционных процессов в клетке, приводит к ее гибели независимо от типа исходного патологического воздействия.

(б) Нарушение энергообразующей функции митохондрий. Образование АФК, которые активируют экспрессию провоспалительных цитокинов, запускающих, в свою очередь, каскад апоптических процессов. Опосредованное гиперэкспрессией оксида азота повреждение митохондрий клеток мозга ведет к образованию супероксидных радикалов и к "гибели" наиболее уязвимых групп нервных клеток [73,74].

(в) Общей, "типовой" реакцией апоптоза оказывается экспрессия синтеза проапоптотических белков (FAS, APO-1 и др.), которой, однако, противостоит система антиапоптотических белков (Bcl-2 и др.). Экспрессия этих групп белков была обнаружена в материале больных паркинсонизмом и патологией Гентингтона [75].

(г) Нарушение трансдукторных реакций, обычно экспрессирующих геномный синтез функциональных, структурных, регуляторных и других продуктов жизнедеятельности. Нарушению предшествует увеличение уровня экспрессии проапоптотических генов *CCD95* и *p53*, снижение экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2, активация JNK и p38-стресс-киназ, угнетение образования сигнальной P13 киназы. В частности, установлено, что механизм апоптоза, вызываемый церебральной ишемией, связан с фосфорилированием сигнальной киназы Erk1/2; у трансгенных животных с повышенной активностью супероксиддисмутазы 1 эта реакция и связанная с ней фрагментация ДНК оказываются существенно ослабленными [76].

(д) Включение каскадов последовательной активации ферментов, приводящих к расщеплению белков ядерного матрикса, дестабилизации структуры хроматина, фрагментации ДНК, нарушению репликационной функции клетки.

Среди ведущих ферментов, причастных к разветвленной цепи апоптоза, значительное место принадлежит каспазам, относящимся к семейству 1бета-интерлейкин-конвертирующих протеаз [77,78]. Экспрессия каспазы-3 была выявлена в нейронах, астроцитах и кровеносных сосудах у пациентов с патологией Альцгеймера; повышенная активность фермента в структурах мозга топографически ассоциировалась с нейрофибриллярными "клубками" и сенильными бляшками. При экспериментальной травме мозга мышей наблюдалась активация каспаз-1 и -3 в нейронах поврежденного участка; увеличение активности каспазы-1 сопровождалось продукцией интерлейкина-1 [79]. При ишемии мозга крыс выявлена экспрессия каспазы-9 в CA1 нейронах гиппокампа, которая была наиболее выражена в период 8-72 часов реперфузии. Необратимая деструкция культивируемых клеток мозжечка крысы, вызываемая кислородно-глюкозной депривацией (модель ишемии), сопровождалась активацией каспазы-3; данные указывают на связь морфологических изменений в ишемизированных гранулярных

СИСТЕМЫ НЕЙРОХИМИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ МОЗГА

клетках и биохимических признаков апоптоза [80].

Существует определенная параллель, свидетельствующая о важной роли нейропептидов и ростовых факторов в патогенезе неврологических расстройств и причастностью этих химических регуляторов апоптозу. Среди наиболее часто встречающихся ростовых факторов, играющих роль индукторов - трансформирующий ростовой фактор (TGF) и TNF. Среди факторов, препятствующих развитию апоптозного каскада: NGF, IGF и FGF. Все они также фигурируют в структуре патогенетических механизмов, описывающих ишемические и травматические повреждения мозга, а также возрастные патологии, включая болезни Альцгеймера, Гентингтона, рассеянный склероз и др. (см. [81]).

Выявлено участие TNF в апоптозе глиальных и нейрональных клеток как следствия аутоиммунной невропатологии. Эти данные связываются с информацией об участии TNF в патологии рассеянного склероза [82]. В экспериментах на модели, ассоциируемой с болезнью Гентингтона, образование свободнорадикальных продуктов, провоцируемое внесением дофамина к нейронам стриатума, ингибировалось Нейротрофическим фактором мозга (BDNF) [83]. В экспериментах на крысах с травмой мозга выявлена экспрессия гипоксического фактора-альфа (HIF-1 α), ведущая, в свою очередь, к апоптотической гибели клеток головного мозга [84].

Имеется множество доказательств причастности некоторых регуляторных пептидов к нейроапоптозу. Наряду с данными, свидетельствующими о патогенетической роли эндотелина-1 при ишемической патологии мозга, получены сведения об его антиапоптотической активности. На ряде моделей нейроапоптоза было также продемонстрировано защитное действие кальцитонинового нейропептида (CGRP) и пептидного фрагмента ангиотензина IV. Но сам ангиотензин II, также как и пептид кальцинейрин, способствовали промотированию апоптотического каскада [85]. Дипептид карнозин, присутствующий не только в мышцах, но также и в нервной ткани, способен защищать нейроны от повреждения, вызываемого "окислительным стрессом". Однако в результате метаболических превращений карнозина могут возникать продукты, способствующие развитию апоптоза, вызванного каинатом [86].

Эти факты, демонстрирующие значимость нейромедиаторов, физиологически активных пептидов и нейротрофических ростовых факторов в нормальной и патологической деятельности мозга, отражают организацию поливариантной системы химической регуляции, которая обеспечивает как жизнеспособность и защиту нейронов от неблагоприятных влияний, так и "программируемую" гибель определенной части клеточной популяции. Можно говорить в целом о нейроапоптозе, как базовом патобиохимическом механизме нейродеструктивных расстройств широкого спектра (рис. 3). Синтезируемые в определенных регионах мозга нейропептиды и нейротрофические ростовые факторы, включаются в патогенез в качестве про- или, наоборот, антиапоптотических компонентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Дизрегуляторная патология оказывается общим принципом нарушения регуляции и жизнедеятельности отдельных систем и организма в целом (Г.Н.Крыжановский [65]). Выше были представлены конкретные примеры, связанные с функцией большой группы (по сути, системы) химических регуляторов мозга, разнообразно участвующих в инициации, усилении нейродеструктивных патологических процессов или, наоборот, выполняющих защитную функцию.

Подводя итоги вышеизложенному, можно резюмировать следующие положения.

В поддержании как генерализованных (структурных, энергетических, регуляторных), так и специализированных (нейротрансмиссия) процессов в клетке участвуют сбалансированные системы молекул-регуляторов, сопряженные принципами динамического гомеостаза. От представлений О.Леви и Г.Дейла о

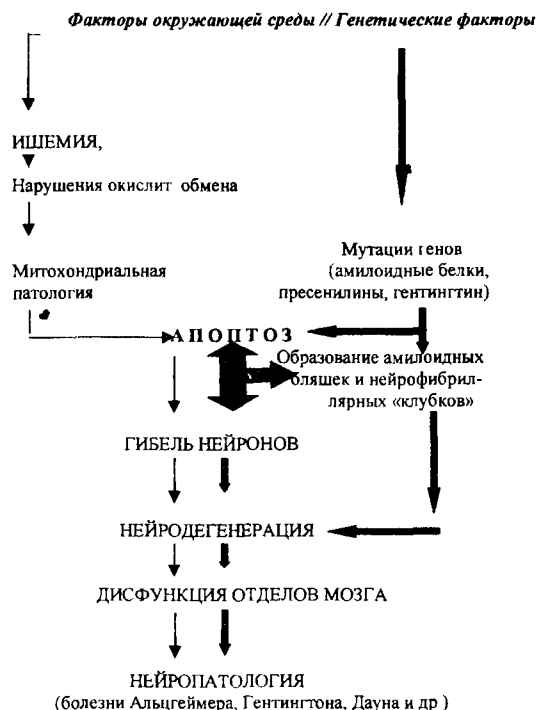


Рисунок 3.

Роль апоптоза в развитии нейродегенеративных и ишемических заболеваний мозга.

единичных нейромедиаторах или субстанциях гуморального ответа современная регуляторная химия вышла на уровень многоэтажной структуры. И в этом ее новое качество.

На основе современного знания представляется объемным видение непрерывно балансирующих (экспрессирующих, содействующих, блокирующих, сдерживающих и т.п.) систем химических регуляторов, причастных к выполнению любого процесса в клетке. Все эти соединения можно с относительной долей точности разделить по химическому принципу на классы низкомолекулярных веществ, олигопептидов и крупных пептидов, в виде нейротрофических факторов роста или цитокинов. Синтез каждого из них, начинающийся с генной экспрессии молекулы-предшественника, и последующие превращения, которые завершаются образованием "зрелой" функционально активной молекулы и ее соединением с рецептором, следуют по однотипному плану. Однако этот "линейный метаболизм" содержит участки, "узлы", которые могут быть подвержены управлению со стороны других субстанций. На этом принципе выстраивается сетевая картина регуляторного гомеостатического регулирования физиологических процессов, реализуемых на уровне субклеточных структур или/клетки, ткани, организма в целом.

Велика фактология дисрегуляторных процессов, развивающихся в нервных клетках, сопряженная с изменением рабочего статуса представленных выше химических систем. Базой для развития нейродеструктивных процессов (ишемических поражений мозга, деменциальных расстройств, патологии Паркинсона, психозов, явлений, связанных с алкогольной и наркотической зависимостью и др.), по-видимому, являются нарушения, развивающиеся на митохондриальном уровне и затрагивающие, в первую очередь, окислительный метаболизм клетки.

Дисбаланс "хорошей" и "плохой" роли окислительного стресса и индукция апоптоза приводит к разворачиванию дисрегуляторных процессов на уровне наиболее уязвимых популяций нервных клеток, зон и регионов мозга, что влечет

СИСТЕМЫ НЕЙРОХИМИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ МОЗГА

нарушения общефункционального типа и развитие разнообразных форм невропатологии. Избирательность этих нарушений соответствует индивидуальной генетической организации определенных популяций нервных клеток, т.е. их специфическому "химизму". Другой чертой избирательной уязвимости нейрональных структур оказываются специфичность, а также стадия развития патологического воздействия.

Подробное изучение взаимосвязанных звеньев химической регуляции в мозге позволяет вычленять ключевые "узлы" дизрегуляции и таким образом определять "мишени" возможного фармакологического воздействия. На этой основе строится современная стратегия лечения практически всех заболеваний нервной системы с использованием лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коштовяну Х.С. (1951) "Белковые тела, обмен веществ и нервная регуляция". М., Наука.
2. Levi-Montalcini R. (1987) *EMBO J.*, **6**, 1145-1154.
3. Orchinik M., Carroll S., Li Y., McEwen B., Weiland N.G. (2001) *J. Neurosci.*, **21**, 330-339.
4. Rutten B.P. et al. (2003) *Mech. Ageing. Dev.*, **124**, 349-355.
5. Nagy Z. (2000) *Neurobiol. Aging*, **2**, 761-769.
6. Copani A., Sortino M.A., Nicoletti F., Giuffrida S.A. (2002) *Neurochem. Res.*, **27**, 173-176.
7. Asai S. et al. (2000) *Neuroreport*, **11**, 2947-2952.
8. Furukawa N., Arai N., Goshima Y. et al. (2001) *J. Neurochem.*, **76**, 815-824.
9. Rao A.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. (2000) *Neurosci. Lett.*, **293**, 1-4.
10. Mauler F., Fahrig T., Horvath E., Jork R. (2001) *Brain. Res.*, **888**, 150-157.
11. Wang X., Shimizu-Sasamata M., Moskowitz M.A., Newcomb R., Lo E.H. (2001) *Neurosci. Lett.*, **313**, 121-124.
12. Skvortsova V.I., Raevskii K.S., Kovalenko A.V., Kudrin V.S., Malikova L.A., Sokolov M.A., Alekseev A.A., Gusev E.I. (2000) *Neurosci. Behav. Physiol.*, **30**, 491-495.
13. Centonze D., Saulle E., Pisani A., Bernardi G., Calabresi P. (2001) *Brain*, **124**(Pt 9), 1855-1865.
14. Imura T., Shimohama S. (2000) *J. Neurosci. Res.*, **62**, 539-546.
15. Bogaert L., Scheller D., Moonen J. et al. (2000) *Brain Res.*, **887**, 266-275.
16. Dobrucki L.W., Kalinowski L., Uracz W., Malinski T. (2000) *J. Physiol. Pharm.*, **51**(4 Pt 1), 695-703.
17. Sasaki T., Hamada J., Shibata M., Araki N., Fukuuchi Y. (2001) *Keio J. Med.*, **50**(3), 182-187.
18. Fassbender K., Fatar M., Ragoeschke A. et al. (2000) *Stroke*, **31**, 2208-2211.
19. Castillo J., Rama R., Davalos A. (2000) *Stroke*, **31**, 852-857.
20. Nishimura Y., Ito T., Saavedra J.M. (2000) *Stroke*, **31**, 2478-2486.
21. Walther T., Olah L., Harms C., Maul B., Bader M. et al. (2002) *FASEB J.*, **16**, 169-176.
22. Chen S.H., Cheung R.T. (2002) *Brain Res.*, **927**, 138-143.
23. Armstead W.M. (2000) *Brain Res.*, **868**, 48-55.
24. Nelson R.M., Calo G., Guerrini R. et al. (2000) *Neuroreport*, **11**, 3689-3692.
25. Reglodi D., Somogyvari-Vigh A., Vigh S., Maderdrut J.L., Arimura A. (2000) *Ann. N Y Acad. Sci.*, **921**, 119-128.
26. Shin C.M., Chung Y.H., Kim M.J., Cha C.I. (2001) *Neurosci. Lett.*, **309**, 53-56.
27. Stumm R., Culmsee C., Schafer M.K., Kriegstein J., Weihe E. (2001) *J. Neurosci.*, **21**, 798-811.
28. Letechipia-Vallejo G., Gonzalez-Burgos I., Cervantes M. (2001) *Arch. Med. Res.*, **32**, 186-192.

29. Clark W.M., Lutsep H.L. (2001) Expert Opin. Biol. Ther., **1**, 227-237.
30. Boutin H., LeFeuvre R.A., Horai R. et al. (2001) J. Neurosci., **21**, 5528-5534.
31. Pringle A.K., Niyadurupola N., Johns P., Anthony D.C et al. (2001) Neurosci. Lett., **305**, 29-32.
32. Croll S.D., Wiegand S.J. (2001) Mol. Neurobiol., **23**, 121-135.
33. Zhang Z., Chopp M. (2002) Trends Cardiovasc. Med., **12**, 62-66.
34. Harrigan M.R., Ennis S.R., Masada T., Keep R.F. (2002) Neurosurg., **50**, 589-598.
35. Zhao L.R., Risedal A., Wojcik A. et al. (2001) Neurosci. Lett., **305**, 169-172.
36. Schmidt-Kastner R., Truettner J., Lin B. et al. (2001) Brain Res. Mol. Brain. Res., **92**, 157-166.
37. Liu X.F., Fawcett J.R., Thorne R.G., Frey W.H. 2nd. (2001) Neurosci. Lett., **308**, 91-94.
38. Schabitz W.R., Hoffmann T.T., Heiland S., Kollmar R. et al. (2001) Stroke, **32**, 1226-1233.
39. Ali C., Docagne F., Nicole O. et al. (2001) J. Cereb. Blood. Flow. Metab., **21**, 820-827.
40. Kawamata T., Yamaguchi T., Shin-ya K., Hori T. (2001) Neur. Res., **23**, 327-330.
41. Fox C. (2001) Brain Res, **896**, 56-63.
42. Arvidsson A., Kokaia Z., Airaksinen M.S., Saarma M. (2001) Neuroscience, **106**, 27-41.
43. White B.C., Sullivan J.M., DeGracia D.J. et al. (2000) J. Neurol. Sci., **179** (S1-2):1-33.
44. De la Torre J.C., Stefano G.B. (2000) Brain Res. Brain. Res. Rev., **34**(3), 119-136.
45. De la Monte S.M., Lu B.X., Sohn Y.K. et al. (2000) Neurobiol. Aging, **21**, 309-319.
46. Talesa V.N. (2001) Mech. Ageing Dev., **122**, 1961-1969.
47. Minthon L., Edvinsson L., Gustafson L. (1996) Alheim. Dis. Assoc. Disord., **10**(4), 197-203.
48. Nilsson C.L., Brinkmalm A., Minthon L., Blennow K., Ekman R. (2001) Peptides, **22**, 2105-2112.
49. Jhamandas J.H., Harris K.H., MacTavish D., Jassar B.S. (2002) J. Neurophysiol., **87**, 696-704.
50. Steiner R., Hohmann J., Holmes A. et al. (2001) PNAS USA, **98**, 4184-4189.
51. Mufson E.J., Deecher D.C., Basile M., Izenwasse S., Mash D.C. (2000) Neuropharm., **39**, 1404-1412.
52. Savaskan E., Hock C., Olivieri G. et al. (2001) Neurobiol. Aging, **22**, 541-546.
53. Onoue S., Ohshima K., Endo K., Yajima T., Kashimoto K. (2002) FEBS Lett., **522**(1-3), 65-70.
54. Schaub R.T., Anders D., Golz G., Gohringer K., Hellweg R. (2002) Am. J. Psychiatry, **159**, 1227-1229.
55. Fahnestock M., Michalski B., Xu B., Coughlin M.D. (2001) Mol. Cell. Neurosci., **18**, 210-220.
56. Capsoni S., Ugolini G., Comparini A. et al. (2000) PNAS USA, **97**, 6826-6831.
57. Hock C., Heese K., Hulette C., Rosenberg C., Otten U. (2000) Arch. Neurol., **57**, 846-851.
58. Murer M.G., Boissiere F., Yan Q. et al. (1999) Neurosci., **88**, 1015-1032.
59. Zheng W.H., Kar S., Dore S., Quirion R. (2000) J. Neural. Transm. Suppl., **60**, 261-272.
60. Grammas P., Ovase R. (2001) Neurobiol. Aging, **22**, 837-842.
61. Luterma J.D., Haroutunian V., Yemul S. et al. (2000) Arch. Neurol., **57**, 1153-1160.
62. Martinez M., Fernandez-Vivancos E., Frank A., De la Fuente M., Hernanz A. (2000) Brain Res, **869**(1-2), 216-219.
63. Stirle K., Zhou J.H., Shen W.H. et al. (2001) Crit Rev Immunol, **21**, 427-449.
64. Гомазков О.А. (1993) Функциональная биохимия регуляторных пептидов. М., Наука.
65. Крыжановский Г.Н. (2002) Дизрегуляторная патология. Москва. ЗАО "РИТ-ЭКСПРЕСС".

СИСТЕМЫ НЕЙРОХИМИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ МОЗГА

66. Скулачев В.П. (2000) Кислород и явления запрограммированной смерти. Первое Северинское чтение. ГУ НИИ биомедицинской химии РАМН Москва.
67. Roth K.A., D'Sa C. (2001) Ment. Retard. Dev. Disabl. Res. Rev., 7(4), 261-266.
68. Schulpis K., Doulgeraki A., Tsakiris S. (2001) Z.Naturforsch., 56, 921-929.
69. Johnson P., Boldyrev A. (eds) (2002) Oxidative stress at molecular, cellular and organ levels. Research Singpost, Trivandrum, India. 142 p. Рецензия: Биохимия (2003) 68, 1005-1005.
70. Владимиров Ю.А. (2002) Oxidative stress at molecular, cellular and organ levels. Research Singpost, pp.13-44.
71. Скулачев В.П. (1997) Биохимия, 62, 1394-1399.
72. Скулачев В.П. (1999) Биохимия, 64, 1679-1688.
73. Heales S.J., Bolanos J.P. (2002) Neurochem. Int., 40, 469-474.
74. Sims N.R., Anderson M.F. (2002) Neurochem. Int., 40, 511-526.
75. Ferrer I., Blanco R., Cutillas B., Ambrosio S. (2000) Europathol. Appl. Neurobiol., 26, 424-433.
76. Noshita N., Sugawara T., Hayashi T. et al. (2002) J. Neurosci., 22, 7923-7930.
77. Куцый М.П., Кузнецова Е.А., Газиев А.И. (1999) Биохимия, 64, 149-163.
78. Troy C., Salvesen G. (2002) J. Neurosci. Res., 69, 145-150.
79. Mejia R., Ona V.O., Li M., Friedlander R.M. (2001) Neurosurgery, 48, 1393-1399.
80. Хаспеков Л.Г., Онуфриев М.В., Лыжин А.А., Викторов И.В., Гуляева Н.В. (2002) Нейрохимия, 19, 37-40.
81. Гомазков О.А. (2003) Нейрохимия ишемических и возрастных заболеваний мозга. Информационно-аналитическое издание. М.
82. Dorr J., Bechmann I., Waiszies S. et al. (2002) J. Neurosci., 22(4), RC209.
83. Petersen A.A., Larsen K.E., Behr G.G., Romero N. et al. (2001) Brain Res. Bull., 56, 331-333.
84. Yu R., Gao L., Jiang S., Guan P., Mao B. (2001) Clin. J. Traumatol., 4(4), 218-221.
85. Shenoy U.V., Richards E.M., Huang X.C., Sumners C. (1999) Endocrinology, 140, 500-509.
86. Болдырев А. А. (2000) Биохимия, 65, 834-842.

Поступила 22.03.2004

THE SYSTEMS OF NEUROCHEMICAL REGULATION AT BRAIN PATOLOGIES

O.A.Gomazkov

V.N. Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry, 10 Pogodinskaya str., Moscow, 119121 Russia;
e-mail: gomazkov@ibmh.msk.su

The paper summarises the comprehensive concept on main groups of chemical substances and on their diverse regulatory function in the brain. Neurotransmitters, neuropeptides, neurotrophic and growth factors, and cytokines are considered as many-storied, integral structure.

The proper analysis of ischemic and neurodegenerative brain disturbances evidently demonstrates the active participation of basic families of these chemical regulators at all stages of the pathogenesis. The main theoretical positions involving these regulatory substances in the control of normal and pathological situations include: (a) dogma on the imbalance of chemical regulators, as the initial pathogenetic principle; (b) genetically heterogeneity of brain structures, which demonstrate selective vulnerability or, to the contrary, steadiness for damaging exposure.

As a general principle for increasing number of clinical and experimental pathologies, the induction of apoptic cascade processes is postulated; their "normal" biological function in nervous tissues is a key factor for development of majority of brain diseases.

Key words: neurochemistry, brain regulation, brain pathologies, neurotransmitters, neuropeptides, neurotrophic and growth factors, apoptosis.