

Разрушения паренхимы наблюдаются и на отдельных участках мезодермы, границы между эктодермой и мезодермой проследить достаточно трудоемко. В области разрушений обнаруживаются отдельно расположенные клеточные элементы, представляющие собой фрагменты клеток, носящие характер «рваных ран», «лоскутьев».

Выводы:

1. Исследованные образцы лекарственных растений семейства астровые показали склонность к поражению нематодами -60% объектов имели сильные поражения и 40% - поражения средней степени тяжести.

2. Проведенный нами анатомо-гистологический анализ пораженных нематодами корней и стеблей, позволил установить особенные специфические патологические изменения клеток и тканей, вызываемые данными эндопаразитами, основными из которых являются массовые поражения покровных тканей, повреждения паренхиматозных тканей, нарушение целостности клеточных стенок, гипертрофия клеток, разрывы тканей.

Список литературы:

1. Белашова О.В. Особенности анатомо-гистологических изменений, протекающих при заражении паразитами дикорастущих лекарственных растений. / Белашова О.В. // В сборнике: Паразитизм как экологический феномен. Материалы докладов II региональной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. –2011. – С. 7-10.

2. Белашова О.В. Сравнительно-морфологическое и анатомическое исследование стебля рода *Trifolium*L. / Белашова О.В. // Мир науки, культуры, образования. – 2011.– № 6-2 (31). – С. 402-404.

3. Маниковская Н.С., Боцман В.Е. Исследование зараженности почвы конноспортивного комплекса города Кемерово инвазионными элементами нематод. / Н.С. Маниковская, В.Е. Боцман // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – 2017. – № 18. – С. 252-254.

4. Шпанько Д.Н., Белашова О.В. Некоторые актуальные вопросы и перспективные направления паразитологии лекарственных растений. / Шпанько Д.Н., Белашова О.В. // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 7. – С. 223-229.

УДК: 615.03

Токарева Е.А., Гайсина Е.Ф.

**ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: НИКОТИН КАК АЦЕТИЛХОЛИНОВЫЙ
МОДУЛЯТОР ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЦНС**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

Tokareva E.A., Gaysina E.F.

LITERATURE REVIEW: NICOTINE, AS AN ACETYLCHOLINE MODULATOR IN DISEASES OF THE CNS

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology
Ural state medical university
Ekaterinburg, Russian Federation

E-mail: tokareva.jen@yandex.ru

Аннотация. Никотин, действуя на Н-холинорецепторы, стимулирует мозговую деятельность. Способен улучшать когнитивные процессы, мышление, повышать концентрацию внимания. Может использоваться для ослабления симптомов нейродегенеративных заболеваний. В настоящее время активно разрабатываются ацетилхолиновые модуляторы, содержащие никотин.

Annotation. Nicotine has its influence on N-cholinergic receptors, it stimulates brain activity. It is able to improve cognitive processes, thinking, to increase concentration. It can be used as an alleviation of the symptoms of neurodegenerative diseases. Acetylcholine modulators which contain nicotine are actively developing nowadays.

Ключевые слова: никотин, ацетилхолиновый модулятор, нейродегенеративные заболевания, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера

Key words: nicotine, acetylcholine modulator, neurodegenerative diseases, Parkinson's disease, Alzheimer's disease

Введение

Часто между понятиями «курение» и «никотин» ставят знак равенства. И когда говорят о никотине, подразумевают курение табака, что оправдано, так как основной путь поступления никотина в организм человека – это курение [7]. Продукты сгорания табака (нитрозамины, фенолы, альдегиды) вызывают на субклеточном уровне повреждения мембран нейронов, поломки нитей ДНК, нарушения митохондриальной цепи [4]. Курение обуславливает развитие заболеваний легких, сердечно-сосудистых патологий, бесплодие, нарушения иммунитета. По данным ВОЗ от последствий курения ежегодно в мире умирает более 8 млн человек [1,2].

Если отделить никотин от компонентов сигареты и использовать его в качестве трансдермального пластыря, он оказывает положительное влияние на процессы высшей нервной деятельности: улучшает когнитивные способности, мышление, повышает концентрацию внимания [2,3,7,8]. Может быть использован для лечения нейродегенеративных заболеваний: болезнь Паркинсона, Альцгеймера, синдром Туретта, синдром гиперактивности и дефицита внимания, при депрессивных и тревожных расстройствах [2,3,7,8,13].

Цель исследования – провести обзор литературы о никотине как ацетилхолиновом модуляторе ЦНС.

Материалы и методы исследования

Для поиска и анализа информации по теме исследования использовались электронные источники: Pubmed, eLIBRARY.RU, КиберЛенинка.

Результаты исследования и их обсуждение

Никотин – алкалоид пиридинового ряда, содержащийся в растениях семейства пасленовых, преимущественно в листьях табака, махорки, кокки [5].

Никотин является агонистом ацетилхолина и может связываться с никотиновыми холинорецепторами (НХР). В отличие от ацетилхолина никотин является третичным амином, проходит через ГЭБ [7].

НХР - гликопротеины, состоят из 5 субъединиц (α , α , β , γ , δ), окружающих ионный (натриевый) канал. При связывании никотина с НХР происходит открытие канала. Натрий поступает в клетку, вызывая деполяризацию мембраны и генерацию потенциала действия. Известно множество подтипов НХР, отличающихся строением отдельных субъединиц. Лучше всего изучены рецепторы, состоящие из субъединиц двух типов: α (α_2 — α_{10}) и β (β_2 — β_4), и рецепторы, построенные из пяти α_7 -субъединиц [8,10].

В ЦНС каждый подтип имеет свою локализацию и выполняет конкретную функцию. Для НнХР наиболее характерна пресинаптическая локализация, где они влияют на выброс нейромедиаторов (ГАМК, глутамата, дофамина), регулируя мозговую деятельность. Особенно эта функция выражена у α_7 -НХР рецептора, чья ионная проводимость сопоставима с таковой у кальциевых каналов. В экспериментах на мышах была установлена роль β_2 -субъединицы в процессах обучаемости и развития памяти, а также необходимость $\alpha_4\beta_2$ -рецепторов для когнитивных процессов [8,14].

Были выяснены механизмы получения удовольствия при употреблении никотина. Стимулируя α_6 -НХР, локализованные на дофаминовых нейронах, никотин вызывает секрецию дофамина – гормона счастья. За счет высокого содержания α_4 -НХР в дофаминергических пресинаптических окончаниях при хроническом воздействии никотина увеличивается высвобождение дофамина [8,14]. Также, никотин ингибирует MAO, предотвращая расщепление серотонина и пролонгируя его действие на метаботропные 5-HT₄ рецепторы [7].

Никотин оказывает влияние на так называемый «центр удовольствия», основой которого являются прилежащее ядро и префронтальная кора. Прилежащее ядро - группа нейронов вентральной части полосатого тела, часть мезолимбического пути, принимающего участие в формировании эмоций и поведенческих реакций. На примере прилежащего ядра было выяснено, что активация α_7 -НХР селективно потенцирует NMDA рецепторы, что вызывает секрецию глутамата - главного возбуждающего медиатора. Это объясняет улучшение протекания психомоторных процессов [7,12].

Никотин улучшает процессы запоминания за счет активации содержащихся в гиппокампе $\alpha_4\beta_2$ -рецепторов, которые пропускают внутрь кальций. Последний вызывает деполяризацию и активирует сигнальные пути с участием протеинкиназы A и ERK 1/2 (внеклеточно-регулируемых сигнальных киназ), принимающих участие в формировании памяти. Также никотин

индуцирует гамма-частотные колебания в коре путем активации каинатных рецепторов, что также способствует улучшению обучаемости, памяти и внимания. При прекращении поступления никотина происходит угнетение гиппокампа, снижается концентрации внимания, ухудшается память, настроение, наблюдается сбой цикла сон/бодрствование [7,14].

Кроме того, никотин активирует экспрессию никотиновых рецепторов, что ведет к активному метаболизму клеток, тем самым отсрочивая и предотвращая их апоптоз. Это открытие натолкнуло исследователей на идею профилактики различных нейродегенеративных заболеваний при помощи никотина [6,7,13].

Нейропротективное действие никотина используется при лечении двигательных расстройств при болезни Паркинсона, которая обусловлена снижением экспрессии НХР, отмиранием дофаминопродуцирующих нейронов мозга. Благодаря никотину повышается экспрессия, активность НХР, стимуляция секреции дофамина (вероятность развития болезни Паркинсона у курильщиков в 2 раза ниже, чем у некурящих) [3,8]. При исследовании на макаках-резусах с болезнью Паркинсона через восемь недель применения никотина было замечено снижение тремора на 50%. Если же обезьяны до этого получали L-дигидроксифенилаланин (стандартный препарат для лечения болезни Паркинсона), то никотин снижал дискинезию еще на одну треть [3,13].

У больных шизофренией значительно снижается количество $\alpha 7$ -НХР в мозге, больные пытаются улучшить свое состояние с помощью курения (при воздействии никотина активность НХР возрастает) [8].

Болезнь Альцгеймера, при которой ухудшаются когнитивные способности, обусловлена нарушением работы всей холинергической системы (НХР, ферментов синтеза и транспорта ацетилхолина). Поэтому для лечения применяют антихолинэстеразные средства (вызывают повышение уровня ацетилхолина и активацию НХР), например, галантамин. Кроме ингибирования АХЭ он является позитивным аллостерическим модулятором и увеличивает амплитуду тока в $\alpha 7$ -НХР [8]. У людей с когнитивными нарушениями при приеме никотина было замечено повышение концентрации внимания, улучшение памяти и скорости психомоторных реакций. Отмечались также абсолютная безопасность и хорошая переносимость препарата [3,13].

Никотин всегда описывали как одно из самых сильных веществ, вызывающих привыкание. В 1987 году New York Times Magazine заявил, что никотин аддиктивен не менее, чем героин, кокаин или амфетамины. Однако, в экспериментах было выяснено, что никотин сам по себе не вызывает привыкания, и «подсадить» на чистый никотин подопытное животное чрезвычайно трудно. Избавиться от вредной привычки людям мешают другие компоненты табачного дыма (норникотин, ацетальдегид, анатабин, котинин). Именно поэтому в экспериментах с применением никотинового пластыря не наблюдалось аддиктивного потенциала у некурящих людей [3].

Никотин можно применять для усиления когнитивных процессов у людей, не страдающих нейродегенеративными заболеваниями. Исследования показывают,

что никотин временно улучшает зрительное внимание и так называемую проспективную память, или память на намерения. Этот эффект возникает за счет более быстрого перераспределения внимания, переключения с текущей задачи на целевую и способности блокировать посторонние раздражители [3]. Некурящие люди, которым давали вдыхать пары никотина, показывали более высокий результат на тестах, демонстрировали лучшие показатели в концентрации внимания и скорости выполнения задач [2].

Никотин также помогает преодолевать стресс и боль. Связываясь с $\alpha 4\beta 2$ -рецепторами, он блокирует проведение болевых сигналов, активирует РОМС-нейроны, которые участвуют в обезболивающих реакциях [9,14]. Никотин активирует симпатическую систему, под влиянием которой кора надпочечников секретирует глюкокортикоиды – гормоны стресса. Последние воздействуют на катехоламиновые рецепторы, предотвращая их десенситизацию. За счет выброса гормонов стресса и активации соответствующих рецепторов в ЦНС человек лучше адаптируется к неблагоприятным факторам внешней среды [7,8,11].

К сожалению, в повседневной жизни радости действия никотина недоступны. Некурящим недоступны, потому что не курят, а других источников никотина нет, а курящим – потому что их рецепторы заблокированы. Никотин способен вызывать стимуляцию НХР лишь в малых концентрациях, а при повышении дозы чувствительность к никотину снижается, происходит быстрая десенситизация и выход на плато толерантности [2].

На сегодняшний день ведется разработка множества препаратов, содержащих никотин. Фармкомпании называют их «ацетилхолиновые модуляторы», чтобы избежать ассоциаций с курением, но на деле это все те же алкалоиды пиридинового ряда, известные еще с давних времен [2].

Выводы:

1. Никотин стимулирует мозговую деятельность: улучшает когнитивные процессы, внимание, мышление, стабилизирует эмоциональный фон.
2. Возможно применение никотина при болезни Паркинсона, Альцгеймера, синдроме Туретта, шизофрении, депрессивных и тревожных расстройствах.
3. Положительное влияние никотина возможно лишь в малых концентрациях, так как с увеличением дозы НХР блокируются, и развивается толерантность.
4. В настоящее время активно ведется разработка препаратов, содержащих никотин в терапевтически активных концентрациях, что позволяет добиться максимального эффекта от применения препарата.

Список литературы:

1. Асфандиярова Н.С. Никотин и система иммунитета / Н.С. Асфандиярова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2018. - №3. – С. 6-12.
2. Бесчастнов П.С. Никотин [Электронный ресурс] / П.С. Бесчастнов // Stelazin. – 2012. – URL: <https://stelazin.livejournal.com/98200.html> (дата обращения: 09.04.2020).

3. Дэн Хёрли. Капля никотина убивает Альцгеймера / Дэн Хёрли // Стань умнее. Развитие мозга на практике. Перевод с английского Оксаны Медведь. – 2015.
4. Зачарчук Н.В. Субстанция Р в механизмах развития церебральной дисфункции при хроническом табакокурении / Н.В. Захарчук, В.А. Неврозова, В.Б. Шуматов, Е.Ю. Гончар // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2016. - №2. – С. 62-66.
5. Мехоношин И.И. Фармакодинамические особенности действия никотина / И.И. Мехоношин // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. - №3-1. – С. 88-89.
6. Тюльганова Д. Никотин [Электронный ресурс] / Д. Тюльганова, Ш. Насаев // Medach. – 2018 (последнее обновление 06.12.2018) – URL: <https://medach.pro/post/977> (дата обращения: 09.04.2020).
7. Тюльганова Д. Никотин и все, что с ним связано [Электронный ресурс] / Д. Тюльганова, Ш. Насаев // Medach. – 2018. – URL: <https://medach.pro/post/1799> (дата обращения: 09.04.2020).
8. Цетлин В.И. Никотин и его рецепторы – о вредном и полезном / В.И. Цетлин, И.Е. Кашеверов // Природа. – 2012. - №4(1160). – С. 23-30.
9. Bektas N. Review: The nicotinic modulation of pain / N. Bektas, D. Nemutlu, M. Sam, Y. Okcu, H. Eken // Pak J Pharm Sci. – 2020. - №33(1). – С. 229-239.
10. Changeux J.P. Structural Identification of the Nicotinic Receptor Ion Channel / J.P. Changeux // Trends Neurosci. – 2018. - №41(2). – С. 67-70.
11. Criado M. Acetylcholine nicotinic receptor subtypes in chromaffin cells / M. Criado // Pflugers Arch. – 2018. - №470(1). – С. 13-20.
12. Die Zhang. Nicotine exposure increases the complexity of dopamine neurons in the parainterfascicular nucleus (PIF) sub-region of VTA / Die Zhang, Andrei Dragomir, Yasemin M. Akay, Metin Akay // J Neuroeng Rehabil. – 2014. - №11. – С. 103.
13. Newhouse P. Nicotine treatment of mild cognitive impairment: a 6-month double-blind pilot clinical trial / P. Newhouse, K. Kellar, P. Aisen, H. White, K. Wesnes, E. Coderre, A. Pfaff, H. Wilkins, D. Howard, E.D. Levin // Neurology. – 2012. - №78(2). – С. 91–101.
14. Wilkerson J.L. Advances in the In vitro and In vivo pharmacology of Alpha4beta2 nicotinic receptor positive allosteric modulators / J.L. Wilkerson, F. Deba, M.L. Crowley, A.K. Hamouda, L.R. McMahon // Neuropharmacology. – 2020. - №168. – С. 108008.

УДК 614.39:658.6

Хачатурова С.Д., Филипповская Т.В.
ФАРМАЦЕВТИКА И ЭКОНОМИКА В РАКУРСЕ ДОВЕРИЯ

Кафедра экономики социальной сферы
Уральский государственный экономический университет