Автор: Стивен Холл
07.03.2009 10:07 - Обновлено 07.03.2009 10:11

Нейробиологи интенсивно изучают препараты нового поколения, предназначенные для улучшения памяти и умственной деятельности. Между тем в обществе развернулась шумная дискуссия по поводу их возможного использования здоровыми людьми.

Холодным апрельским днем мы с Тимом Талли (Tim Tully), находясь в лаборатории, попытались заглянуть в будущее человеческой памяти и мышления. Капризная весенняя стихия заметала снегом раскинувшийся за окном Лонг-Айленд. Снегопад неожиданно напомнил мне далекие зимы на Среднем Западе, где мы с приятелем провели свое детство. Могучая сила памяти и стала вдохновителем грядущей революции в нейрофармакологии.

Тим Талли - нейробиолог и основатель компании Helicon Therapeutics - один из главных разработчиков нового класса препаратов, способных улучшать частично утраченную память. Лекарства появились на свет в результате сложнейших исследований одной из самых загадочных и удивительных способностей нашего мозга, благодаря которой мы помним и снегопады 30-летней давности, и место, где 30 минут назад оставили машину.

Тем памятным апрельским днем мы с Тимом стояли у экспериментального ящика, в котором лабораторная мышь решала хитроумную задачу под названием "Обучение распознаванию предметов". Приятель объяснил мне, что накануне зверька помещали в ящик, где находились два причудливых шишковидных предмета, различавшихся обонятельными, тактильными и другими сенсорными характеристиками. "Мы позволяем мыши исследовать ее окружение в течение 15 минут, - сказал Талли, - но она запоминает его настолько хорошо, что на следующий день сразу же обнаруживает любое ничтожное изменение. А вот грызуну, которому на ознакомление с ящиком отводят всего 3,5 минуты, времени на долговременное запоминание обстановки не хватает".

Наша мышь должна была научиться распознавать предметы за 3,5 минуты. Но Талли решил продемонстрировать мне этот опыт потому, что предварительно зверьку был введен некий фармакологический препарат. Торопливо, подобно спортивному комментатору, приятель описывал ход событий, когда внимание мыши надолго приковал к себе новый предмет в ящике. "Вот, она приближается к нему. Обходит. Залезает наверх. И при этом - ноль внимания на знакомый предмет", - пояснил ученый. Мышь и вправду обнюхивала и кружилась исключительно вокруг нового объекта, полностью игнорируя старый - тот, что она уже обследовала накануне.

Для проявления столь пристального любопытства зверек должен был запомнить

предметы, находившиеся в ящике днем раньше. А для этого требуется формирование долговременной памяти. И хотя в результате многолетней экспериментальной работы было установлено, что мыши, как правило, не обнаруживают каких-либо изменений в течение 3,5 минут, наша справилась с задачей без труда. И все благодаря стимулятору памяти, известному под аббревиатурой CREB (препарат должен пройти тест на безопасность уже в конце текущего года).

Сегодня главные "потребители" новейших фармакологических лекарств - "мыши-эрудиты" и "крысы-интеллектуалы". На них и апробируются вещества, которые, возможно, смогут стимулировать умственную деятельность человека, улучшать память у больных нейродегенеративными заболеваниями, у жертв инсульта и людей с задержкой психического развития. Потенциальный рынок таких препаратов поистине огромен. Только в США 4 млн. человек страдает болезнью Альцгеймера, у 12 млн. отмечается расстройство, известное под названием "слабо выраженное ухудшение когнитивных функций" (нередко оно предшествует развитию болезни Альцгеймера), а у 76 млн. человек старше 50 лет наблюдается забывчивость и более серьезные формы ухудшения памяти. Препараты гинкго двулопастного ежегодно продаются в США на сумму более $1 млрд. (при том, что почти нет никаких доказательств того, что это растение улучшает память). Объем продаж этого лекарства в Германии превышает объем продаж всех ингибиторов ацетилхолинэстеразы, используемых для приостановки процесса ухудшения памяти при болезни Альцгеймера, включая донепезил (препарат Aricep), ривастигмин (Exelon) и галантамин (Reminyl).

Несмотря на непрекращающийся поток информации о грядущей революции в создании препаратов, образно названных одним журналом "виагрой для мозга", вряд ли можно в ближайшем будущем ожидать их появления на рынке. Компания Cortex Pharmaceu- ticals разработала новый класс стимуляторов памяти под названием ампакины, предположительно увеличивающих уровень нейротрансмиттера глутамата в нервной ткани. Сегодня проверяется их эффективность при лечении болезни Альцгеймера, слабо выраженном ухудшении когнитивных функций и шизофрении.

Число подобных исследований неуклонно растет. В начале 2004 г. начнут тестироваться лекарства для улучшения памяти, созданные в компаниях Helicon Therapeutics и Memory Pharmaceuticals. Нью-Йоркская фирма Axonyx вплотную занялась проверкой своего препарата фензерина - мощного ингибитора ацетилхолинэстеразы, предназначенного для лечения болезни Альцгеймера.

Известный нейробиолог из Принстонского университета Джо Цинь (Joe Z. Tsien) предложил компании Eurekal Pharmaceuticals из Сан-Франциско, сотрудничающей с учеными из Шанхая, заняться разработкой препаратов, которые сочетали бы достижения современной генетики со свойствами лекарств, применявшихся в древнекитайском траволечении.

Хотя большинство препаратов нового поколения не скоро получит официальное одобрение властей, их возможное использование уже вызвало сильный общественный резонанс. Глава Президентского совета по биоэтике, философ-моралист Леон Касс

(Leon R. Kass) считает, что "в тех областях человеческой жизни, где люди до сих пор достигали успехов исключительно благодаря дисциплине и самоотдаче, достижения, полученные с помощью таблеток, генной инженерии или технических трансплантатов, отдают мошенничеством или дешевизной".

С другой стороны, потребление "стимуляторов умственной деятельности" стало неотъемлемой частью человеческого образа жизни с тех пор, как люди начали пить кофе. Если же новым "активаторам мозга" и впрямь суждено стать "мозговой виагрой" и занять прочное место в нашей повседневной жизни, то возникает закономерный вопрос: как такое может произойти и насколько широким может стать их употребление? Вспомним историю предшествующих поколений "психомоторных стимуляторов", получивших в свое время официальное одобрение властей: метилфенидата (другие названия - меридил, риталин и т.д.), донепезила и модафинила, которые были разработаны исключительно в терапевтических целях. Сегодня эти препараты принимают многие здоровые люди, надеющиеся увеличить умственную работоспособность. Они свято верят в их чудодейственные свойства, несмотря на то, что научных доказательств этого почти не найдено. Как намекают некоторые специалисты, силой своего "стимулирующего" действия эти лекарства ничем не отличаются от продуктов, составляющих наш обычный завтрак.

Непобедимый кофеин

Исследователи из военных ведомств уже долгие годы ведут поиск средств для стимуляции когнитивных функций мозга. Нэнси Уэзенстен (Nancy Jo Wesensten) из Военного научно-исследовательского института Уолтера Рида занимается разработкой фармакологических препаратов для повышения уровня бодрствования (а значит, и боевой готовности) солдат, вынужденных в течение длительного времени обходиться без сна. В июле 1998 г. она случайно остановилась у стенда биотехнологической компании Cephalon и разговорилась с ее торговым представителем. В то время фирма как раз ожидала разрешения Управления по контролю за качеством продуктами питания и лекарствами (FDA) США на клиническое использование препарата под международным названием модафинил. Под патентованным названием провилиг средство применяется для лечения нарколепсии - глубокой дневной сонливости, от которой страдают более 125 тыс. американцев. Когда стало ясно, что модафинил вполне мог бы найти применение в армии США, фирма Cephecon предоставила его для исследований в военных целях.

Описанные события происходили пять лет назад. В декабре 1998 г. FDA разрешило продажу модафинила как средства для лечения нарколепсии, и сегодня этот препарат ежегодно производится на сумму более $200 млн. А это, по мнению некоторых специалистов, гораздо больше, чем необходимо проживающим в США нарколептикам. "Психиатры тоннами назначают его пациентам для поднятия настроения", - говорит Хелен Эмселлем (Helene Emsellem), возглавляющая Центр по расстройствам сна и бодрствования в г. Чиви-Чейз, штат Мэриленд. По сути дела, модафинил превратился в средство стимуляции умственной деятельности, уменьшения потребности во сне, лечения депрессии, рассеянного склероза и повышения работоспособности.

Но вернемся к исследованиям Нэнси Уэзенстен. "Особенно нас заинтересовало, имеет ли модафинил какие-нибудь преимущества перед кофеином, который, на наш взгляд, весьма эффективно противодействует отрицательному влиянию бессонницы, - говорит она. - Кроме того, препарат доступен для широких слоев населения и почти не имеет побочных эффектов". Уэзенстен провела испытание на 50 добровольцах, остававшихся в бодрствующем состоянии в течение 54 часов. Спустя 40 часов после начала эксперимента они получали плацебо, 600 мг кофеина (доза, эквивалентная шести чашкам крепкого кофе) или одну из трех доз модафинила (100, 200 или 400 мг) и затем выполняли серию тестов, предназначенных для оценки умственной деятельности и выраженности побочных эффектов препаратов.

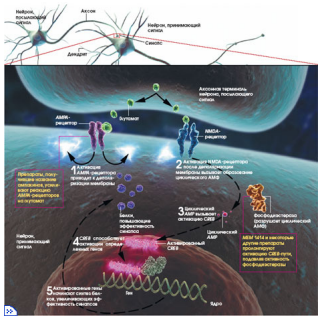
В наиболее высоких дозах (400 мг) модафинил эффективно снимал усталость и восстанавливал умственную деятельность. Но точно такое же действие оказывал и кофеин. Побочные эффекты модафинила (как и кофеина) были очень незначительными. "Я считаю, что нет никаких оснований для использования модафинила вместо кофеина, - говорит Уэзенстен. - По своему действию вещества почти не различаются".

Средства для повышения работоспособности военнослужащих интенсивно изучаются и специалистами ВВС США. По словам специалиста по расстройствам сна Джона Колдуэлла (John A. Caldwell), использование амфетаминов в качестве "пилюль боеготовности" для летчиков было разрешено еще во время Второй мировой войны. В 1993 г. Колдуэлл установил, что декстроамфетамин почти полностью восстанавливает работоспособность пилотов, проведших 40 часов без сна. Позднее исследователь сравнил стимулирующие эффекты модафинила и декстроамфетамина и их влияние на работоспособность военных, подвергавшихся вынужденной длительной бессоннице. Модафинил эффективно снимал усталость и восстанавливал когнитивные функции мозга, но у некоторых испытуемых вызывал тошноту. "Думаю, что в конце концов модафинил найдет применение и получит официальное одобрение на использование в качестве лекарства, - говорит ученый. - Но не думаю, что он заменит нашу испытанную "пилюлю боеготовности". Декстроамфетамин прошел множество лабораторных испытаний и вот уже полвека отлично проявляет себя в боевых ситуациях. А модафинил пока что - темная лошадка.

КАК РАБОТАЮТ "СТИМУЛЯТОРЫ ПАМЯТИ"

Ряд препаратов, предназначенных для улучшения памяти, воздействуют главным образом на два процесса, развивающихся в нейронах во время консолидации памяти: деполяризацию мембраны и активацию CREB-белка. Деполяризация возникает после того, как высвобождение возбуждающего нейротрансмиттера глутамата в синапс (область контакта между двумя нервными клетками) стимулирует AMPA-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. (Прерывистыми стрелками обозначены звенья этого процесса, опущенные для упрощения схемы.) Последнее событие имеет решающее значение для

консолидации памяти: активированный CREB помогает "включить" гены, ответственные за синтез белков, укрепляющих определенные синапсы.



Некоторые другие препараты ускоряют процессы памяти за счет усиления реакции AMPA-рецепторов на глутамат, т.е. благодаря облегчению деполяризации. А третьи увеличивают уровень активного CREB в клетках - например, за счет подавления активности фермента фосфодиэстеразы, которая разрушает циклический АМФ.

Модафинил, риталин, донепезил...

Модафинил - один из длинного ряда препаратов, имеющих многочисленных поклонников среди здоровых людей. О том, какую чудодейственную помощь в учебе оказывает студентам риталин, ходят легенды. Лекарство обычно назначается гиперактивным детям с нарушенной способностью к концентрации внимания. Однако пристрастилась к нему и учащаяся молодежь, и бизнесмены. "Все так и есть, - подтверждает Эрик Хейлигенстейн (Eric Heiligenstein), главный психиатр Медико-санитарной службы Висконсинского университета. - Хотя точно определить количество риталина, потребляемого студентами, почти невозможно, очевидно, что число его постоянных потребителей очень невелико, но гораздо выше, чем число приверженцев модафинила - ведь риталин "легко доступен, сравнительно дешев и не причиняет особого вреда здоровью".

Воздействие риталина и подобных ему препаратов на здоровых людей изучалось мало. Но по меньшей мере в одном исследовании было показано, что продолжительный прием одного из "психостимуляторов" реально улучшает умственную деятельность. В июле 2002 г. Джером Йесэвидж (Jerome A. Yesavage) из Стэнфордского университета и Питер Уайтхаус (Peter J. Whitehouse) из Западного резервного университета Кейса в своей статье рассказали о влиянии донепезила на профессиональные навыки летчиков. Донепезил (патентованное название - арисепт, Aricept) - один из многочисленных препаратов, получивших одобрение FDA в качестве средства для приостановки

прогрессирующей потери памяти при болезни Альцгеймера. Две группы летчиков обучались выполнять ряд заданий в пилотажном имитаторе. Затем в течение 30 дней испытуемые из одной группы получали плацебо, а из другой - донепезил в дозе 5 мг в день (меньше, чем обычная терапевтическая доза лекарства). После чего летчики из обеих групп вновь подвергались хитроумным испытаниям в кабине тренажера.

Пилоты должны были выполнять сложнейшие "воздушные" маневры и одновременно реагировать на периодически возникающие чрезвычайные ситуации (например, резкое изменение показаний приборов, указывающее на падение давления масла). Спустя месяц летчики, получавшие донепезил, справлялись с тестовыми заданиями значительно лучше, чем испытуемые контрольной группы (особенно в тех случаях, когда задание было связано с "посадкой самолета" или неожиданными сбоями в работе систем управления). По мнению Йесэвиджа, если окажется, что полноценные в интеллектуальном отношении люди смогут улучшать свои умственные способности с помощью химических препаратов, то могут возникнуть серьезные правовые, административные и этические вопросы. И если это пророчество сбудется в отношении донепезила, модафинила и прочих лекарств, еще больше оно коснется "умных пилюль" нового поколения - ведь создаются они не благодаря случайным научным открытиям, а в результате мощной и целенаправленной атаки учеными человеческой памяти.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ "СТИМУЛЯТОРОВ УМСТВЕННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ"

Препараты, способные улучшать когнитивную деятельность мозга, применяются в основном для лечения деменции и других заболеваний. Некоторые из имеющихся в продаже лекарств проходят проверку или уже используются для улучшения работоспособности здоровых людей (например, для борьбы с сонливостью у специалистов, работающих в ночную смену, или для повышения оперативности действий летчиков в условиях стресса).

Тип препарата Компания Предназначение Статус
Ингибитор CREB Helicon Therapeutics Подавление неприятных воспоминаний В начале разработки

Активатор CREB Helicon Therapeutics Улучшение памяти В начале разработки

Активатор CREB
(MEM 1414) Memory
Pharmaceuticals в сотрудничестве с Roche Улучшение памяти Проверка безвредности для людей начнется в конце 2003 г.
Регулятор тока кальция

(MEM 1003) Memory
Pharmaceuticals Улучшение памяти Проходит испытания на безвредность
Ампакины Cortex

Pharmaceuticals Улучшение памяти Проходит проверку терапевтической эффективности

Фензерин Axonyx 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

Умопомрачительная память

Когда Аксель Антербек (Axel Unterbeck), президент и научный руководитель фармацевтической компании Memory Pharmaceuticals, показывал мне свои раскинувшиеся на севере штата Нью-Джерси обширные владения, едва ли не каждый отрезок нашей продолжительной экскурсии он завершал словами: "На высшем уровне!" И в электрофизиологической лаборатории, где исследователи изучают влияние потенциальных "стимуляторов памяти" на отдельные нейроны и срезы головного мозга животных, и в виварии, где препараты испытываются на взрослых грызунах, и в залах фармакокинетики, где непрестанно щелкающие и гудящие автоматы без устали анализируют пробы крови животных и людей, везде - "На высшем уровне!".

В начале 2003 г. компания Memory Pharmaceuticals приступила к проверке на безопасность препарата, предназначенного для улучшения памяти и умственной деятельности, - соединения под названием MEM 1003. Это вещество, регулирующее транспорт ионов кальция в нейроны, призвано восстанавливать кальциевое равновесие в клетках головного мозга при болезни Альцгеймера, слабо выраженном ухудшении умственной деятельности или "сосудистой деменции". "В плане фармакокинетики и токсикологии испытания проходят исключительно успешно, - говорит Антербек. - Для людей вещество совершенно безопасно". Однако более пристальное внимание специалистов привлекает к себе другой препарат компании - соединение MEM 1414. Оно способно активизировать молекулярный путь, который играет ключевую роль в процессе консолидации памяти - превращении кратковременных ощущений и навыков в следы долговременной памяти. Важнейшее участие в этом процессе принимает белок, получивший название CREB.

В середине 1990-х гг. Т. Талли и Джерри Йин (Jerry Yin) генетически сконструировали особую линию плодовых мушек дрозофил с поистине феноменальной фотографической памятью: насекомые способны обучаться выполнять определенные задания и запоминать выработанные навыки в течение одного экспериментального сеанса, тогда как их "нормальным" сородичам требуется для этого 10 сеансов обучения. Ученые добились такого поразительного улучшения памяти за счет активации одного-единственного гена под названием CREB. Как показали исследования, когда животные учатся выполнять какое-нибудь задание и запоминают образующийся навык, синапсы, ответственные за формирование следа памяти, перестраиваются и усиливаются в результате процесса, требующего активации генов. Оказалось, что 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) - белок, связывающийся с цАМФ-зависимым элементом. Чем выше уровень CREB в нейроне, тем быстрее происходит консолидация памяти. Так, по крайней мере, обстоит дело у моллюсков, плодовых мушек и мышей. А что у человека?

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).

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

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. Так, уже упоминавшийся нами известный нейробиолог Джо Цинь изучает рецептор нейротрансмиттера NMDA, присутствующий только в переднем мозге, а внимание компании Cortex Pharmaceuticals сфокусировано на другой системе нейротрансмиттеров. "Откровенно говоря, наши

знания ничтожно малы, - признается Джо Цинь. - Мы не знаем ни принципов работы памяти, ни набора выполняемых ею операций. Нам многое известно о генах, но четкого представления об их функциях нет, это, по-моему, и стало основной проблемой всех терапевтических исследований".

"Ученых заботит только одно: добиться, чтобы эти препараты работали, - признается Тим Талли, уже долгое время проявляющий повышенный интерес к вопросам социальных последствий научных разработок. - Будут ли их использовать не по назначению, если подтвердится их клиническая эффективность? Думаю, да. Ведь эти лекарства способны улучшать и двигательные навыки, необходимые, к примеру, для игры на фортепиано или овладения иностранным языком". В конце концов не по назначению стала использоваться и виагра, но от нее не отказались, так же как не перестали принимать риталин и амфетамины. Однако самолечение опасно, т.к. может вызвать неожиданные побочные эффекты. У человека, например, могут возникнуть неизвестные психические расстройства.

От эпохального события, когда лекарства нового поколения дойдут до людей, нас отделяют пять-десять лет. И прежде чем "умные таблетки" попадут в аптеки, нам предстоит еще узнать о них массу интересных вещей. Но судя по небольшому инциденту, произошедшему в Принстонском университете, где я навещал Джо Циня, все может сложиться иначе. Когда ученый показывал мне виварий, где содержатся генетически сконструированные им знаменитые "мыши-интеллектуалы", мимо нас прошел лаборант. В руке он нес самую примитивную мышеловку, в которой сидели два несчастных зверька. Цинь проводил взглядом грызунов "с повышенным уровнем когнитивных способностей", покачал головой и со вздохом произнес: "Не такие уж они и умные…"

ОБ АВТОРЕ:
Писатель Стивен Холл (Stephen S. Hall) живет и работает в Нью-Йорке. Его перу принадлежат четыре книги о современной истории науки. Последняя из них, "Торговцы бессмертием" (Merchants of Immortality, Houghton Mifflin, 2003), посвящена стволовым клеткам и исследованиям по клонированию.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА:
Memory: From Mind to Molecules. Larry R. Squire and Eric Kandel. Scientific American Library, No. 69. W. H. Freeman and Company, 1999.
Remembering and Forgetting: Sessions 3 and 4 of the President's Council of Bioethics, October 17, 2002. Available online at www.bioethics.gov/transcripts/oct02/oct17.html
Targeting the CREB Pathway for Memory Enhancers. Tim Tully, Rusiko Bourtchouladze, Rod Scott and John Tallman in Nature Reviews: Drug Discovery, Vol. 2, No. 4, pages 267-277; April 2003.
Eric Kandel's Nobel address is available online at