

Кофеин и его влияние на нейродегенеративные заболевания

Ю. А. Селиверстов, к.м.н., научный сотрудник¹

М. Е. Бабин, студент факультета фундаментальной медицины²

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва

²Факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», г. Москва

Caffeine and neurodegenerative disorders

Yu. A. Selivyorstov, M. E. Babin

Scientific Centre of Neurology, Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov; Moscow, Russia

Резюме

Увеличение распространенности нейродегенеративных заболеваний обуславливает необходимость всестороннего поиска возможных факторов, влияющих на их течение. Кофеин является одним из наиболее широко употребляемых психоактивных веществ в мире. Его действие является дозозависимым и реализуется с участием нескольких механизмов, основной из которых — неселективное блокирование аденозиновых рецепторов. В настоящем обзоре представлена краткая информация о кофеине и его влиянии на такие нейродегенеративные заболевания, как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона и боковой амиотрофический склероз.

Ключевые слова: кофеин, нейродегенеративные заболевания, аденозиновые рецепторы, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона, боковой амиотрофический склероз.

Summary

Prevalence of the neurodegenerative disorders is progressively increasing. This demands search for the approaches to modifying their progression. Caffeine is one of the most widely consumed psychoactive substances globally. Its effects are dose-dependent, and among caffeine's mechanisms of action the main one is non-specific antagonism to adenosine receptors. In this review, current knowledge on use of caffeine in such neurodegenerative disorders as Parkinson's disease, Alzheimer's disease, Huntington's disease, and amyotrophic lateral sclerosis is summarized.

Key words: caffeine, neurodegenerative disorders, adenosine receptors, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis.



Ю. А. Селиверстов



М. Е. Бабин

Введение

Увеличение продолжительности жизни человека и старение населения земного шара являются одними из основных факторов, обуславливающих увеличение распространенности таких социально значимых нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Паркинсона (БП), болезнь Альцгеймера (БА) и т.д. Так, число пациентов с БА и БП в 2013 году в мире составляло около 25 и 37 млн соответственно. На сегодняшний день не существует методов, позволяющих предотвращать или тормозить прогрессирование этих заболеваний. Лечение пациентов носит преимущественно симптоматический характер. Вместе с тем разнообразные модифицируемые факторы внешней среды могут в значительной степени определять качество жизни больных с нейродегенеративными заболеваниями и потенциально влиять на патогенез последних.

Широкое употребление кофеина в повседневной жизни и его фарма-

кологические эффекты позволяют рассматривать регулирование поступления этого вещества с пищей как один из модифицируемых факторов в развитии ряда нейродегенеративных заболеваний. Нами представлены информация о кофеине и механизмах его действия, а также краткий обзор текущих взглядов на влияние этого вещества на классические нейродегенеративные заболевания.

Кофеин

Алкалоид кофеин (1,3,7-триметилксантин) входит в число одних из самых широко употребляемых психоактивных веществ в мире. Он является основным компонентом кофе и чая, а кроме того, содержится в прохладительных и энергетических напитках и продуктах питания (например, в шоколаде). Кофеин встречается также в составе некоторых комбинированных лекарственных препаратов (преимущественно обезболивающих и противопростудных) и доступных

на рынке пищевых добавок (в том числе применяемых для снижения массы тела).

Употребление кофеина в низких дозах (50–200 мг за один прием) способствует повышению внимания, общей активности, настроения и памяти. Высокие дозы кофеина (400–800 мг за один прием), напротив, негативно сказываются на самочувствии, приводя к тревожности, бессоннице, тахикардии и пр. Безопасным считается употребление кофеина в дозе 300–400 мг в сутки, что соответствует примерно 4–5 чашкам кофе.

При приеме кофеина внутрь он полностью всасывается в тонкой кишке, достигая максимальной концентрации в плазме в течение 30–120 минут. Период полувыведения кофеина колеблется в пределах 2,5–4,5 часа. По данным исследований, кофеин беспрепятственно проникает через гистогематические (включая гематоэнцефалический и гематоплацентарный) барьеры, причем отношение

Таблица
Биологические мишени кофеина (адаптировано из [33])

Мишень	Действие	Диапазон эффективных концентраций (ммоль)
Аденозиновые рецепторы A ₁ и A _{2A}	Антагонизм	0,01–0,10
Рецепторы GABA _A	Антагонизм	0,1–10,0
Ферменты фосфорилирования гликогена	Ингибирование	0,25–2,00
Na ⁺ /K ⁺ -помпа	Стимуляция	0,1–10,0
Изоферменты фосфодиэстеразы	Ингибирование	0,1–6,0
Фосфоинозитиды	Ингибирование метаболизма	0,5–5,0
Рианодин-чувствительные кальциевые каналы	Активация высвобождения кальция	1,0–10,0

концентрации кофеина в головном мозге к его концентрации в плазме после приема внутрь приближается к единице. Метаболизм этого алкалоида осуществляется в печени преимущественно участии изофермента цитохрома P450 — *CYP1A2*. Основными метаболитами кофеина являются параксантин (84 %), теобромин (12 %) и теофиллин (4 %). Активизирующее действие кофеина, в том числе повышение концентрации внимания и настроения, является дозозависимым [24, 43]. Индивидуальные различия в метаболизме кофеина обусловлены полиморфизмами в гене, кодирующем изофермент *CYP1A2*. Замена аденина (A) на цитозин (C) в 734-м положении 1-го интрона этого гена снижает способность к индукции изофермента *CYP1A2*. Носители генотипа AA являются быстрыми метаболиторами, в то время как генотипы AC и CC обуславливают низкую активность *CYP1A2* (медленные метаболиторы). Медленными метаболиторами являются до 60 % населения.

Кофеин имеет несколько механизмов действия (см. табл.), однако основным способом реализации его эффектов является неселективный антагонизм по отношению к аденозиновым рецепторам. Эндogenous лигандом аденозиновых рецепторов является пуриновый нуклеозид аденозин. Аденозин является важным нейромодулятором, регулирующим активность нейронов в зависимости от интенсивности их метаболизма [28]. Состояния, связанные с высоким потреблением энергии или нарушением энергетического баланса (например, ишемия или интенсивные физические нагрузки), приводят к повышению концентрации аденозина в плазме [23].

Из четырех известных подтипов аденозиновых рецепторов (A₁, A_{2A}, A_{2B} и A₃) наибольшая афинность кофеина отмечается к первым трем подтипам. Одна чашка кофе содержит в среднем 60–100 мг кофеина (соответствует примерно 5 мкмоль кофеина в плазме); при употреблении до 10 чашек кофе в сутки кофеин выступает как антагонист A₁- и A_{2A}-аденозиновых рецепторов. В более высоких дозах (100 мкмоль) кофеин ингибирует также фосфодиэстеразу циклических нуклеотидов, а в токсических дозах (1 ммоль и более) стимулирует высвобождение кальция из саркоплазматического ретикула путем взаимодействия с рианодиновыми рецепторами.

В головном мозге представлены преимущественно A₁- и A_{2A}-рецепторы. При этом A₁-рецепторы в большей степени экспрессируются астроцитами и участвуют в контроле транспорта кальция. Их стимуляция может также индуцировать апоптоз клеток астроглии [45]. Стимуляция же A₁-рецепторов, расположенных на нейронах, ингибирует дофаминергическую передачу, опосредованную D₁-дофаминовыми рецепторами. Это, в свою очередь, снижает активность прямого пути в системе базальных ядер [16].

Постсинаптические A_{2A}-рецепторы экспрессируются в основном нейронами полосатого тела. Их тоническая стимуляция необходима, в частности, для обеспечения синтеза нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), играющего важную роль в поддержании активности нейронов, а также в реализации процессов обучения и запоминания. Стимуляция пресинаптических A_{2A}-рецепторов, расположенных на терминалах нейронов компактной части черной субстанции,

ингибирует дофаминергическую передачу, опосредованную D₂-дофаминовыми рецепторами [10, 29, 59].

Болезнь Альцгеймера

БА является наиболее частой причиной деменции. Заболевание характеризуется прогрессирующей гибелью нейронов гиппокампа и коры больших полушарий головного мозга. При гистологическом исследовании отмечается накопление во внеклеточном пространстве амилоидных бляшек, состоящих из бета-амилоида, и внутриклеточное накопление нейрофибриллярных клубочков, состоящих из гиперфосфорилированного тау-белка. Повышение содержания внеклеточного бета-амилоида приводит к синаптической дисфункции, гибели нейронов и соответствующим нарушениям высших нервно-психических функций [41].

По данным экспериментальных работ, возможный механизм действия кофеина при БА может заключаться в стимуляции каскадов, направленных на угнетение синтеза бета-амилоида [6]. Также было показано, что по мере старения в ряде структур головного мозга, в т.ч. и в гиппокампе, повышается экспрессия A_{2A}-рецепторов [19, 36], что, в свою очередь, приводит к повышению содержания глутамата и реализации его эксайтотоксичности [22]. Блокирование же A_{2A}-рецепторов предотвращает развитие нарушений рабочей памяти и прогрессирующую гибель нейронов [12, 18].

В экспериментальных исследованиях было также показано, что введение кофеина крысам в дозе 1,5 мг/кг ежедневно, начиная с раннего возраста, оказывает нейропротективный эффект за счет увеличения синтеза BDNF в нейронах гиппокампа [28].

По данным ряда эпидемиологических исследований, употребление кофеина снижает риск развития болезни Альцгеймера [37]. Согласно результатам канадского проспективного исследования CSHA (The Canadian Study of Health and Aging) ежедневное употребление кофе снижает риск развития БА в последующие пять лет на 31 % [35]. Показано, что наименьший риск развития БА отмечается у людей, употребляющих в течение длительного времени 3–5 чашек кофе в день [26].

По данным другого недавно проведенного исследования с участием 124 пациентов в возрасте 65–88 лет, высокое содержание кофеина в крови ассоциировалось со сниженным риском развития деменции у людей с легкими когнитивными нарушениями [13]. Тем не менее в ряде исследований были получены обратные результаты: употребление трех чашек кофе ежедневно приводило к снижению когнитивных функций у лиц пожилого возраста [60, 67].

Болезнь Паркинсона

БП — второе по частоте нейродегенеративное заболевание (после болезни Альцгеймера), характеризующееся брадикинезией, тремором и мышечной ригидностью в сочетании с расстройствами ходьбы и равновесия, а также наличием ряда немоторных нарушений. Распространенность заболевания составляет около 150–250 случаев на 100 тысяч человек. При этом в группе старше 60 лет заболевание встречается у 1 % лиц, а после 75 лет — с частотой до 3–5 % и более.

Считается, что наряду с накоплением и агрегацией в нейронах альфа-синуклеина одним из звеньев патогенеза прогрессирующей гибели дофаминергических нейронов черной субстанции является хроническое воспаление с активацией микроглии [21, 63] и митохондриальная дисфункция [1], в поддержании которого играет роль повышенное образование активных форм кислорода (АФК) [30, 50]. Кроме того, при БП в черной субстанции возрастает содержание Fe^{2+} (при транскраниальной сонографии это проявляется в виде регистрации увеличенной площади гиперэхогенности черной субстанции [4]), что приводит к образованию свободных радикалов.

В ответ на повышение содержания АФК стимулируется высвобождение астроцитами глутамата, аденозинтрифосфата (метаболизируется до аденозина) и собственно аденозина в межклеточное пространство [61, 68]. Являясь антагонистом аденозиновых рецепторов, кофеин тормозит этот каскад повреждающих реакций, а также увеличивает синтез глутатиона и стимулирует активность ферментов, участвующих в ликвидации АФК [48]. Помимо этого, на животных моделях БП показано увеличение плотности рианодин-чувствительных кальциевых каналов на дофаминергических нейронах, работа которых также приводит к повышению содержания АФК, поддерживая активность воспалительного компонента. Таким образом, блокируя рианодиновые рецепторы, кофеин может уменьшать выраженность воспалительного глиального ответа.

Влияние кофеина на развитие БП впервые описано еще в 1960-е годы. Результаты большого числа эпидемиологических исследований выявили обратную зависимость между употреблением кофеина (кофе) и риском развития БП. В настоящее время считается, что употребление кофеина значительно снижает риск развития БП у мужчин, в то время как у женщин, основываясь на данных ряда исследований, степень снижения этого риска может варьировать [7–9, 40, 46, 53, 55, 58, 64]. Кроме того, протективный эффект кофеина может нивелироваться на фоне применения заместительной гормональной терапии у женщин в период менопаузы [7, 38, 65, 66].

Примечательно, что снижение риска развития БП у мужчин, регулярно употребляющих кофеинсодержащие продукты, является более выраженным среди некурящих по сравнению с теми, кто когда-либо курил табак в течение жизни. Вместе с тем у женщин наблюдается обратная зависимость — сочетание курения и употребления кофе в большей степени снижает риск развития БП, нежели употребление кофе без курения. Введение поправок на другие факторы, связанные с образом жизни (калорийность питания, образование, употребление молочных продуктов, контакт с пестицидами, физическая активность, индекс массы тела, при-

менение ибупрофена), не оказывало статистически значимого влияния на результаты. Кроме того, регулярное употребление кофе и чая, не содержащих кофеина, не влияло на риск развития БП, что подтверждает гипотезу о протективном действии кофеина в отношении этого заболевания [65]. Примечательно также, что ряд полиморфизмов в гене, кодирующем A_{2A} -рецептор, ассоциированы со сниженным риском развития БП.

По данным проведенного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по оценке эффективности кофеина в лечении БП с участием 61 пациента, применение кофеина не приводило к статистически значимому уменьшению выраженности повышенной дневной сонливости при БП. Вместе с тем в группе кофеина было выявлено уменьшение общего счета по унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) на 4,69 и на 3,15 балла по третьей части шкалы, оценивающей непосредственно двигательные нарушения [52]. Статистически значимого влияния кофеина на качество жизни, выраженность депрессии и качество сна не выявлено.

Интересно, что кофеин может влиять на фармакокинетику леводопы. Результаты рандомизированного двойного слепого исследования с перекрестным дизайном с участием 12 пациентов с БП показали, что применение кофеина приводило к укорочению времени достижения максимальной концентрации леводопы в плазме, что, возможно, связано с ингибирующим влиянием кофеина на секрецию соляной кислоты, приводящим к более быстрой эвакуации содержимого желудка и ускорению абсорбции леводопы. Кроме того, было выявлено улучшение выполнения двигательных проб и увеличение времени действия леводопы на фоне кофеина, которые, однако, не достигали порога статистической значимости [20].

Необходимо отметить, что проведенных на сегодняшний день клинических исследований по применению кофеина при БП недостаточно, чтобы можно было однозначно судить о целесообразности его терапевтического применения.

Болезнь Гентингтона

Болезнь Гентингтона (БГ) является наследственным нейродегенеративным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования. БГ развивается вследствие экспансии тринуклеотидных tandemных повторов цитозин-аденин-гуанин (CAG) в гене HTT, расположенном на коротком плече четвертой хромосомы и кодирующем белок гентингтин [14]. Клиническая картина БГ характеризуется сочетанием двигательных расстройств (хорея, дистония и пр.), поведенческих и когнитивных нарушений.

Мутацией является увеличение в первом экзоне гена HTT числа CAG-повторов до 36 и более. Точная функция гентингтина остается до конца не выясненной [62]. Предполагается, что «дикий» гентингтин (без мутации) участвует в процессах синаптической передачи; он также необходим для нормального протекания постэмбрионального развития и, возможно, обладает антиапоптотическим свойством и протективным действием в отношении мутантного гентингтина. Патологические механизмы развития БГ также до конца не изучены. Тем не менее считается, что большое значение в развитии этого заболевания имеет токсическое действие на нейроны накапливающегося по мере прогрессирования заболевания мутантного гентингтина. Удлиненный полиглутаминовый (вследствие CAG-экспансии) участок молекулы гентингтина способствует формированию патологических межмолекулярных связей с рядом тканеспецифических белков центральной нервной системы и факторов транскрипции, агрегации амилоидогенных белковых комплексов в ядре и цитоплазме, индукции митохондриальных нарушений и апоптоза.

Возраст дебюта БГ имеет обратную зависимость от величины CAG-экспансии. Таким образом, носительство мутации БГ может быть разделено на асимптомный и симптомный периоды. Это создает уникальные условия для изучения течения нейродегенеративного процесса, в связи с чем БГ называют «модельным» нейродегенеративным заболеванием. Необходимо отметить, что, несмотря на отсутствие внешних симптомов заболевания, при

асимптомном носительстве мутации по мере приближения субъекта к возрасту предполагаемого дебюта БГ при проведении функциональной магнитно-резонансной томографии покоя уже могут выявляться изменения в характере спонтанной активности головного мозга [3, 56].

В настоящее время использование индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (иПСК) для дифференциации их в необходимые типы клеток позволяет создавать уникальные условия для изучения механизмов нейродегенеративных заболеваний [2]. В экспериментальной работе Chiu с соавт. показали, что стимуляция A_{2A} -аденозиновых рецепторов в культуре клеток-моделей БГ обладает антиапоптотическим действием. Исследователи использовали иПСК, полученные от здоровых добровольцев и пациентов с БГ, которые подверглись дифференцировке в ГАМК-ергические DARPP32-нейроны, экспрессирующие на своей поверхности A_{2A} -аденозиновые рецепторы. Подобная модификация делает их похожими на средние шипиковые нейроны полосатого тела. Стимулируя эти рецепторы, ученые наблюдали за тем, как это влияет на две клеточные линии. При этом клетки подвергались воздействию пероксида водорода для индуцирования окислительного стресса, вследствие которого происходили разрывы двухцепочечных молекул ДНК. Выяснилось, что число разрывов ДНК было значительно больше в нейронах, полученных из клеток пациентов с БГ. Примечательно, что воздействие на культуры клеток агонистами A_{2A} -рецепторов приводило к улучшению этого фенотипа у дифференцированных нейронов за счет активации протеинкиназы A, активность которой зависит от содержания цАМФ в клетке.

Результаты ретроспективного исследования 80 пациентов с БГ показали, что употребление кофеина в дозах, превышающих 190 мг в сутки, способствует более раннему дебюту заболевания (в среднем на четыре года). Такое влияние является значимым, учитывая, что средняя продолжительность жизни пациентов с БГ после установления клинического диагноза составляет порядка 15–20 лет. При

этом сопутствующие курение и употребление алкоголя не влияли на возраст дебюта БГ. Стоит отметить, что употребление кофеина в дозах менее 190 мг сутки не оказывало статистически значимого влияния на возраст дебюта заболевания. Не было также выявлено связи между употреблением кофеина и выраженностью двигательных нарушений у пациентов с БГ [17].

Механизм явления в меньшей степени возможно объяснить модуляцией кофеином активности фосфодиэстеразы или взаимодействием с риадиноновыми рецепторами, т.к. необходимая для достижения этих эффектов доза кофеина лежит в токсическом диапазоне (см. табл.). Содержание кофеина в плазме, достигаемое при обычном употреблении кофеина, чаще всего приводит только к блокированию аденозиновых рецепторов. Предполагается, что длительное употребление кофеина приводит к развитию толерантности со стороны A_1 -рецепторов, и при долгосрочном воздействии кофеин обуславливает свое действие преимущественно за счет блокирования A_{2A} -рецепторов [49]. Примечательно, что на животных моделях БГ применение высоких доз антагонистов A_{2A} -рецепторов и нокаут гена, кодирующего эти рецепторы, приводили к ухудшению состояния экспериментальных животных [11, 39], в то время как стимуляция A_{2A} -рецепторов, наоборот, улучшала состояние животных [15, 32]. Поскольку тоническая стимуляция постсинаптических A_{2A} -рецепторов необходима для синтеза BDNF, длительная блокада этих рецепторов приводит к нарушению образования этого нейротрофического фактора и нарушению функции нейронов полосатого тела, что, в свою очередь, влечет за собой ускорение прогрессирования БГ [11]. Тем не менее данное предположение требует дальнейшего изучения в связи с наличием данных о положительном влиянии кофеина на содержание в плазме BDNF [27, 51]. Необходимо также более детальное изучение вклада A_1 -рецепторов в патогенез БГ и проведение эпидемиологических и (или) клинических исследований влияния длительного употребления высоких доз кофеина на течение БГ.

Боковой амиотрофический склероз

Боковой амиотрофический склероз (БАС) является неуклонно прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием неустановленной этиологии. Оно сопровождается поражением двигательных нейронов коры и ствола головного мозга, а также передних рогов спинного мозга, что приводит к развитию параличей и гибели пациентов от нарушения дыхательных и бульбарных функций в течение 2–5 лет от момента дебюта симптомов. Помимо поражения двигательных нейронов, дегенеративные изменения развиваются также в нейронах, образующих фронтонтоцеребеллярный путь [47].

Согласно современным представлениям, БАС можно отнести к группе мультифакторных болезней. В подавляющем большинстве случаев БАС является спорадическим заболеванием, и лишь 5–10% пациентов имеют отягощенный семейный анамнез.

Для БАС характерно выявление в нейронах внутриклеточных телец Бунниной — эозинофильных агрегатов, положительных при иммуногистохимическом исследовании на цистатин С (ингибитор цистеиновых протеаз). Роль воспалительных процессов и эксайтотоксичности в развитии этого заболевания остается неясной [31, 54, 57].

Действие кофеина на развитие и течение БАС изучено значительно меньше по сравнению с БП и БА. Учитывая возможную роль эксайтотоксичности в патогенезе БАС, группой исследователей был проведен анализ выборки из 1010 000 человек, у 1279 из которых в течение 18-летнего наблюдения развился БАС. Результаты исследования показали, что ежедневное употребление кофе и кофеинсодержащих напитков не влияет на риск развития БАС [25]. Целесообразно более детальное изучение роли аденозиновых рецепторов, а также их стимуляции и блокирования при БАС.

Заключение

Действие кофеина на головной мозг опосредуется несколькими механизмами, основным из которых является неселективное блокирование аденозиновых рецепторов, преимуще-

ственно A_1 и A_{2A} . Влияние антагонизма по отношению к этим рецепторам определяется как их расположением, так и наличием или отсутствием определенных патологических изменений в веществе головного мозга.

Возможности применения кофеина для лечения нейродегенеративных заболеваний уже длительное время изучаются с использованием животных моделей, а также при проведении эпидемиологических и клинических исследований с участием пациентов с БП, БА, БГ, БАС и т.д. Предполагается, что действие кофеина, опосредованное через аденозиновые рецепторы, заключается в модуляции воспалительного ответа, снижении эксайтотоксичности, повышении активности ферментов, инактивирующих АФК, усилении синтеза глутатиона.

На сегодняшний день имеются данные, свидетельствующие в пользу протективного действия кофеина в отношении БП и БА, в то время как при БГ регулярное употребление высоких доз кофеина может, наоборот, способствовать более раннему началу заболевания. Тем не менее проведенные экспериментальные и клинические исследования имеют ряд ограничений, в частности, рассмотрение в качестве источника кофеина преимущественно кофе или чая и пренебрежение другими источниками этого вещества. Методология и размер проанализированных популяций и пренебрежение индивидуальными особенностями метаболизма кофеина также не позволяют однозначно трактовать полученные результаты. Это обуславливает необходимость проведения дальнейшего анализа влияния кофеина на нейродегенеративные заболевания в более стандартизированных условиях.

Список литературы

1. Ершова М.В., Полевая Е.В., Сухоруков В.С., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Цитохимическая оценка нарушений клеточной энергетики при нейродегенеративных заболеваниях. В сборнике «Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам I Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием)». М., 2008: 43–47.
2. Некрасов Е.Д., Лебедева О.С., Васина Е.М., Богомазова А.Н., Честков И.В., Киселев С.А., Лагарькова М.А., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н., Гривенников И.А. Платформа для изучения болезни

Гентингтона на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2012; 6 (4): 30–34.

3. Селиверстов Ю.А., Селиверстова Е.В., Коновалов Р.Н., Ключников С.А., Кротенкова М.В., Иллариошкин С.Н. Клинико-нейровизуализационный анализ болезни Гентингтона с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии покоя. Неврологический журнал. 2015; 20 (3): 11–21.
4. Федотова Е.Ю., Четчин А.О., Иллариошкин С.Н. Возможности транскраниальной сонографии в диагностике экстрапирамидных заболеваний. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2010; 4 (4): 43–50.
5. Ainhoa Oñativia-Astibia, Rafael Franco, Eva Martínez-Pinilla. Health benefits of methylxanthines in neurodegenerative disease. Mol Nutr Food Res. 2016.
6. Arendash GW, Mori T, Cao C, Mamcarz M, Runfeldt M, Dickson A, Rezai-Zadeh K, Tane J, Citron BA, Lin X, Echeverria V, Potter H. Caffeine reverses cognitive impairment and decreases brain amyloid-beta levels in aged Alzheimer's disease mice. Journal of Alzheimer's disease. 2009; 17: 661–80.
7. Ascherio A, Chen H, Schwarzschild MA, Zhang SM, Colditz GA, Speizer FE. Caffeine, postmenopausal estrogen, and risk of Parkinson's disease. Neurology. 2003; 60 (5): 790–795.
8. Ascherio A, Weisskopf MG, O'Reilly EJ, et al. Coffee consumption, gender, and Parkinson's disease mortality in the Cancer Prevention Study-II cohort: the modifying effects of estrogen. Am J Epidemiol. 2004; 160 (10): 977–984.
9. Ascherio A, Zhang SM, Hernán MA, et al. Prospective study of caffeine consumption and risk of Parkinson's disease in men and women. Ann Neurol. 2001; 50 (1): 56–63.
10. Benarroch EE. Adenosine and its receptors: multiple modulatory functions and potential therapeutic targets for neurologic disease. Neurology 2008; 70: 231–236.
11. Blum, D., Gall, D., Galas, M.C., d'Alcantara, P., Bantubungi, K., Schiffmann, S.N. The adenosine A1 receptor agonist adenosine amine congener exerts a neuroprotective effect against the development of striatal lesions and motor impairments in the 3-nitropropionic acid model of neurotoxicity. J. Neurosci. 2002; 22: 9122–9133.
12. Canas PM, Porciuncula LO, Cunha GM, Silva CG, Machado NJ, Oliveira JM, Oliveira CR, Cunha RA. Adenosine A_{2A} -receptor blockade prevents synaptotoxicity and memory dysfunction caused by beta-amyloid peptides via p38 mitogen-activated protein kinase pathway. The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience. 2009; 29: 14741–51.
13. Cao C, Loewenstein DA, Lin X, Zhang C, Wang L, Duara R, Wu Y, Giannini A, Bai G, Cai J, Greig M, Schofield E, Ashok R, Small B, Potter H, Arendash GW. High Blood caffeine levels in MCI linked to lack of progression to dementia. Journal of Alzheimer's disease: Journal of Alzheimer's Disease. 2012; 30: 559–72.
14. Carroll JB, Bates GP, Steffan J, et al. Treating the whole body in Huntington's disease. Lancet Neurol 2015; 14: 1135.
15. Chou, S.Y., Lee, Y.C., Chen, H.M., Chiang, M.C., Lai, H.L., Chang, H.H., et al. CGS21680 attenuates symptoms of Huntington's disease in a transgenic mouse model. J. Neurochem. 2005; 93: 310–320.
16. Ciruela F, Gómez-Soler M, Guidolin D, Borroto-Escuela DO, Agnati LF, Fuxe K, Fernández-Dueñas V. Adenosine receptor containing oligomers: their role in the control of

- dopamine and glutamate neurotransmission in the brain. *Biochim Biophys Acta*. 2011; 1808 (5): 1245–55.
17. Clémence Simonin, Cécile Duru, et al. Association between caffeine intake and age of onset in Huntington's disease. *Neurobiol Dis* 2013; 58: 179–182.
 18. Cunha GM, Canas PM, Melo CS, Hockemeyer J, Muller CE, Oliveira CR, Cunha RA. Adenosine A_{2A} receptor blockade prevents memory dysfunction caused by beta-amyloid peptides but not by scopolamine or MK-801. *Experimental neurology*. 2008; 210: 776–81.
 19. Cunha RA, Constantino MC, Sebastiao AM, Ribeiro JA. Modification of A₁ and A_{2a} adenosine receptor binding in aged striatum, hippocampus and cortex of the rat. *Neuroreport*. 1995; 6: 1583–8.
 20. D. Deleu, P. Jacob, P. Chand, et al. Effects of caffeine on levodopa pharmacokinetics and pharmacodynamics in Parkinson disease. *Neurol*. 2006; 67: 897.
 21. Dauer W, Przedborski. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron* 2003; 39: 889–909.
 22. Diogenes MJ, Costenla AR, Lopes LV, Jeronimo-Santos A, Sousa VC, Fontinha BM, Ribeiro JA, Sebastiao AM. Enhancement of LTP in aged rats is dependent on endogenous BDNF. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2001; 36: 1823–36.
 23. Dworak M, Diel P, Voss S, Hollmann W, Struder HK. Intense exercise increases adenosine concentrations in rat brain: implications for a homeostatic sleep drive. *Neurosci* 2007; 150: 789–795.
 24. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to caffeine and increased alertness (ID736, 1101, 1187, 1485, 1491, 2063, 2103) and increased attention (ID736, 1485, 1491, 2375) pursuant to Article 13 (1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2011; 9 (4): 2054.
 25. Elinor Fondell, Ellis J. O'Reilly, et al. Intakes of caffeine, coffee and tea an risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Results from five cohort studies. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2015; 16 (0): 366–371.
 26. Eskelinen MH, Ngandu T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Midlife coffee and tea drinking and the risk of late-life dementia: a population-based CAIDE study. *Journal of Alzheimer's disease*. 2009; 16: 85–91.
 27. Fatma M Ghoneim, Hanaa A Khalaf, Ayman Z Elsamoudy, Salwa M Abo El-khair, Ahmed MN Helaly, El-Hassanin M Mahmoud, Saad H Elshafey. Protective effect of chronic caffeine intake on gene expression of brain derived neurotrophic factor signalling and the immunoreactivity of glial fibrillary acidic protein and Ki-67 in Alzheimer's disease. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015; 8 (7): 7710–7728.
 28. Fredholm BB, Chen JF, Cunha RA, Svenningson P, Vaugeois JM. Adenosine and brain function. *Int Rev Neurobiol* 2011; 63: 191–270.
 29. Fredholm BB, Svenningson P. Adenosine-dopamine interactions: development of a concept and some comments on therapeutic possibilities. *Neurology* 2003; 61 (11): 5–9.
 30. Gao HM, Jiang J, Wilson B, Zhang W, Hong JS, Liu B. Microglial activation-mediated delayed and progressive degeneration of rat nigral dopaminergic neurons: relevance to Parkinson's disease. *J Neurochem* 2002; 81: 1285–1297.
 31. Hall ED, Oostveen JA, Gurney ME. Relationship of microglial and astrocytic activation to disease onset and progression in a transgenic model of familial ALS. *Glia* 1998; 23: 249.
 32. Huang, N.K., Lin, J.H., Lin, J.T., Lin, C.I., Liu, E.M., Lin, C.J., et al. A new drug design targeting the adenosinergic system for Huntington's disease. *PLoS One* 6, e20934. 2011.
 33. Ian P. Stoleran, Lawrence H. Price. *Encyclopedia of Psychopharmacology*. 2015.
 34. Joaquim A. Ribeiro, Ana M. Sebastião. Caffeine and Adenosine. *J Alzheimers Dis*. 2010; 20: S3–S15.
 35. Lindsay J, Laurin D, Verreault R, Hebert R, Helliwell B, Hill GB, McDowell I. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *American journal of epidemiology*. 2002; 156: 445–53.
 36. Lopes LV, Cunha RA, Ribeiro JA. Cross talk between A₁ and A_{2a} adenosine receptors in the hippocampus and cortex of young adult and old rats. *Journal of neurophysiology*. 1999; 82: 3196–203.
 37. Maia L, de Mendonça A. Does caffeine intake protect from Alzheimer's disease? *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2002; 9: 377–82.
 38. Meissner WG, Frasier M, Gasser T, et al. Priorities in Parkinson's disease research. *Nat Rev Drug Discov*. 2015; 10 (5): 377–393.
 39. Mievis, S., Blum, D., Ledent, C. A2A receptor knockout worsens survival and motor behaviour in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *Neurobiol. Dis*. 2011; 41: 570–576.
 40. Morano A, Jiménez-Jiménez FJ, Molina JA, Antolín MA. Risk-Factors for Parkinson's disease: case-control study in the province of Cáceres, Spain. *Acta Neurol Scand*. 1994; 89: 164–170.
 41. Morley JE, Farr SA. The role of amyloid-beta in the regulation of memory. *Biochem Pharmacol*. 2014.
 42. Natalia Palacios, Xiang Gao, Marjorie L. McCullough, Michael A. Schwarzschild, Roma Shah, Susan Gapstur, Alberto Ascherio. Caffeine and risk of Parkinson disease in a large cohort of men and women. *Mov Disord*. 2012; 27 (10): 1276–1282.
 43. Nehlig A. Is caffeine a cognitive enhancer? *J Alzheimers Dis* 2010; 20: 85–94.
 44. Noschang CG, Krolow R, Pettenuzzo LF, A'vila MC, Fachin A, Arcego D, Toigo EP, Crema LM, Diehl LA, Vendite D, Dalmaz C. Interactions between chronic stress and chronic consumption of caffeine on the enzymatic antioxidant system. *Neurochem Res* 2009; 34: 1568–1574.
 45. Ogata T, Schubert P (1996) Programmed cell death in rat microglia is controlled by extracellular adenosine. *Neurosci Lett* 218: 91–94.
 46. Paganini-Hill A. Risk factors for Parkinson's disease: the leisure world cohort study. *Neuroepidemiology*. 2001; 20 (2): 118–124.
 47. Parvizi J, Anderson SW, Martin CO, et al. Pathological laughter and crying: a link to the cerebellum. *Brain* 2001; 124: 1708.
 48. Popat RA, Van den Eeden SK, Tanner SM, et al. Coffee, ADORA2A and CYP1A2: the caffeine connection in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2011; 18 (5): 756–765.
 49. Potenza, R.L., Armida, M., Ferrante, A., Pèzzola, A., Matteucci, A., Puopolo, M., Popoli, P. Effects of chronic caffeine intake in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurosci. Res*. 2013; 91: 585–592.
 50. Qin L, Liu Y, Cooper C, Liu B, Wilson B, Hon JS. Microglia enhance beta-amyloid peptide-induced toxicity in cortical and mesencephalic neurons by producing reactive oxygen species. *J Neurochem* 2002; 83: 973–983.
 51. Reyes-Izquierdo, T., Nemzer, B., Shu, C., Huynh, L., Argumedo, R., Keller, R., Pietrzakowski, Z. Modulatory effect of coffee fruit extract on plasma levels of brain-derived neurotrophic factor in healthy subjects. *Br. J. Nutr*. 2013; 14: 1–6.
 52. Ronald B. Postuma, Anthony E. Lang, Renato P. Munhoz, Katia Charland, Amelie Pelletier, Mariana Moscovich, Luciane Filla, Debora Zanatta, Silvia Rios Romenets, Robert Altman, Rosa Chuang, Binit Shah. Caffeine for treatment of Parkinson disease. A randomized controlled trial. *Neurology*. 2012; 79: 651–658.
 53. Ross GW, Abbott RD, Petrovich H, et al. Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *JAMA*. 2000; 283 (20): 2674–2679.
 54. Rothstein JD, Tsai G, Kuncel RW, et al. Abnormal excitatory amino acid metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1990; 28: 18.
 55. Rui Liu, Xuguang Guo, Yikyung Park, Xuemei Huang, Rashmi Sinha, Neal D. Freedman, Albert R. Hollenbeck, Aaron Blair, and Honglei Chen. Caffeine intake, Smoking, and Risk of Parkinson Disease in Men and Women. *Am J Epidemiol* 2012; 175 (11): 1200–1207.
 56. Seliverstov Y. A., Seliverstova E. V., Klyushnikov S. A., Kononov R. N., Illarionov S. N. First experience of performing resting-state functional MRI in Russia: studying controls versus early manifest Huntington's disease patients. *Mov Disord*. 2014; 51 (29): 594.
 57. Shaw PJ, Forrest V, Ince PG, et al. CSF and plasma amino acid levels in motor neuron disease: elevation of CSF glutamate in a subset of patients. *Neurodegeneration* 1995; 4: 209.
 58. Tan EK, Tan C, Fook-Chong SMC, et al. Dose-dependent protective effect of coffee, tea, and smoking in Parkinson's disease: a study in ethnic Chinese. *J Neurol Sci*. 2003; 216: 163–167.
 59. Tozzi A, Tschertner A, Belcastro V, Tantucci M, Costa C, Picconi B, Centonze D, Calabresi P, Borsini F. Interaction of A2A adenosine and D2 dopamine receptors modulates corticostriatal glutamatergic transmission. *Neuropharmacology* 2007; 53: 783–789.
 60. van Gelder BM, Buijsse B, Tijhuis M, Kalmijn S, Giampaoli S, Nissinen A, Kromhout D. Coffee consumption is inversely associated with cognitive decline in elderly European men: the FINE Study. *European journal of clinical nutrition*. 2007; 61: 226–32.
 61. Volterra A, Meldolesi J. Astrocytes, from brain glue to communication elements: the revolution continues. *Nature Rev*. 2005; *Neurosci* 6: 626–640.
 62. Walker FO. Huntington's disease. *Lancet* 2007; 369: 218.
 63. Whittom PS. Inflammation as a causative factor in the aetiology of Parkinson's disease. *Brit J Pharmacol* 2007; 150: 963–976.
 64. Wirdefeldt K, Gatz M, Pawitan Y, Pedersen NL. Risk and protective factors for Parkinson's disease: A study in Swedish twins. *Ann Neurol*. 2005; 57 (1): 27–33.
 65. Xu K, Bastia E, Schwarzschild M. Therapeutic potential of adenosine A_{2A} receptor antagonists in Parkinson's disease. *Pharmacol Ther*. 2005; 105 (3): 267–310.
 66. Xu K, Xu Y, Brown-Jermyn D, et al. Estrogen prevents neuroprotection by caffeine in the mouse 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine model of Parkinson's disease. *J Neurosci*. 2006; (2): 535–541.
 67. Young-Seok Kim, Sang Mi Kwak, Seung-Kwon Myung. Caffeine Intake from Coffee or Tea and Cognitive Disorders: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Neuroepidemiol*. 2015; 44: 51–63.
 68. Zhang Q, Haydon PG. Roles for gliotransmission in the nervous system. *J Neural Transm* 2005; 112: 121–125.

