



Нейропротекция и нейрорегенерация: новые возможности фармакологической поддержки

На конгрессе «Экология мозга» с докладами и мастер-классами выступили известные российские и зарубежные специалисты из разных областей медицины, эксперты по здоровому образу жизни, спорту, деятели культуры, психологи. Ключевыми темами конгресса стали психоневрология развития, нейродиетология и нейронутрициология, управление стрессом, домашняя и офисная окружающая среда, активное долголетие. Вопросам нейропротекции и нейрорегенерации был посвящен сателлитный симпозиум компании «Такеда». Особое внимание было уделено возможностям применения уридинмонофосфата и цитиколина – средств, способных восстанавливать нервные клетки в центральной и периферической нервной системе.



Профессор, д.м.н.
А.Б. Данилов

Профессор Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Андрей Борисович ДАНИЛОВ в начале выступления привел два клинических примера, подтверждающих невероятные функциональные возможности человеческого мозга и его уникальную способность к восстановлению. В первом случае немец, обладавший обычным интеллектом и не справлявшийся с элементарной алгеброй, стал с помощью постоянных тренировок математическим гением. Во втором случае у девочки трех лет,

Нейропластичность, нейрорегенерация и боль

страдавшей болезнью Расмуссена, после гемисферэктомии (удаления большей части правого полушария головного мозга) благодаря интенсивной реабилитации практически полностью восстановились речевые и двигательные функции.

Свойство человеческого мозга, которое позволяет ему изменяться под действием опыта, адаптироваться, а также восстанавливать утраченные связи после повреждения или в качестве ответа на внешние воздействия, называют нейропластичностью. Однако нейропластичность может быть не только положительной, как в приведенных примерах, но и патологической. Воздействие травмирующих факторов, например хронического болевого синдрома, приводит к повреждению или раздражению нервов, в результате нервы все время находятся в активированном состоянии. Постоянные сигналы повышают чувствительность нервных окончаний, и они начинают передавать болевую информацию в мозг.

Хроническая боль сопровождается сложными многоуровневыми патофизиологическими механизмами, приводящими к реорганизации его активности и синаптических механизмов, структурным изменениям. Так, уменьшение объема нейронов в головном мозге затрагивает антиноцицептивные системы, которые начинают работать неэффективно, что способствует хронизации боли. По данным исследований, при хронической радикулопатии объем нейронов префронтальной коры и таламуса справа уменьшается на 5–11%, что равнозначно таковому при атрофии мозга за 10–20 лет. Тем не менее нейропластические и структурные изменения в мозге обратимы при адекватной терапии.

Профессор А.Б. Данилов остановился на возможностях лечения одного из распространенных вариантов хронической боли – невропатической боли, которая возникает из-за повреждения или дисфункции периферической или центральной нервной системы.



Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

К заболеваниям, которые поражают периферическую нервную систему, относят полиневропатию, постгерпетическую невралгию, тригеминальную невралгию, фантомные боли, мононевропатии, плексопатии. Невропатическая боль центрального происхождения развивается при рассеянном склерозе, миелопатии, сирингомиелии, после инсульта или травмы спинного мозга.

Пациентам с невропатической периферической болью назначается патогенетическая (восстановление пораженных нервов, профилактика новых нарушений) и симптоматическая (уменьшение выраженности болевого синдрома) терапия. Необходимо понимать, что при невропатической боли главные патогенетические механизмы – не процессы активации периферических ноцицепторов, а нейрональные и рецепторные нарушения, периферическая и центральная сенситизация. Именно поэтому невропатическая боль не поддается лечению нестероидными противовоспалительными препаратами и простыми анальгетиками.

В последние годы появились новые возможности эффективной терапии невропатической боли, основанные на понимании механизмов ее возникновения. Продолжаются разработки новых средств для лечения этого типа боли, способных восстанавливать нервные клетки в центральной и периферической нервной системе. Это нейротрофины, ингибиторы фактора роста нервов, нуклеотиды и цитиколин.

Профессор А.Б. Данилов напомнил, что нуклеотиды (низкомолекулярные структурные элементы)

играют фундаментальную роль в процессах метаболизма, участвуют в сохранении энергии или переносе определенных групп молекул, а также выступают в качестве внутриклеточных сигнальных белков. Кроме того, нуклеотиды являются важными компонентами нуклеиновых кислот, в частности ДНК и РНК.

По данным экспериментальных исследований, после применения нуклеотидов отмечалось значимое увеличение аксона и миелиновой оболочки¹. Было установлено, что пиримидиновый нуклеотид уридинмонофосфат оказывал влияние на протеом линии клеток шванномы посредством P2Y-рецепторов, приводя к реорганизации цитоскелета клетки².

В клетках нервной ткани уридинмонофосфат играет центральную роль в синтезе всех остальных необходимых пиримидиновых нуклеотидов. Активирует процессы транскрипции и трансляции в клетках нервной ткани, стимулирует деление клеток, метаболизм, регенерацию периферических нервов. Уридинмонофосфат также имеет важнейшее значение для процессов активации внутри- и внеклеточных сигналов, руководящих комплексным процессом миграции/адгезии шванновских клеток к аксону. Уридин выступает в качестве эндогенного сигнала к регенерации периферического нерва при его повреждении. Было показано, что эффекты уридинмонофосфата можно усилить путем добавления фолиевой кислоты и витамина В₁₂, что было реализовано при разработке Келтикана комплекса. Келтикан комплекс, помимо уридинмоно-

фосфата, содержит витамин В₁₂ и фолиевую кислоту.

Эффективность Келтикана комплекса при различных невропатиях была продемонстрирована в клинических исследованиях.

В многоцентровом открытом исследовании оценивали результаты применения Келтикана комплекса в качестве дополнения к стандартной терапии при периферической невропатии. В исследование включали пациентов, поступавших с диагнозом «болевая полиневропатия», независимо от причины боли. Через 60 дней у пациентов, принимавших Келтикан комплекс, наблюдалось отчетливое снижение интенсивности боли. Прием Келтикана комплекса способствовал статистически значимому уменьшению не только общей оценки по опроснику Pain DETECT, но и интенсивности боли, количества пораженных областей, а также позволил снизить дозу сопутствующих лекарственных средств³.

В другом исследовании отмечено снижение выраженности болевого синдрома при добавлении нуклеотидов к стандартной терапии у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по поводу межпозвоночной грыжи поясничного отдела позвоночника⁴.

Подводя итог, профессор А.Б. Данилов отметил, что хроническая боль сопровождается функциональными и структурными нарушениями на разных уровнях нервной системы. Эти нарушения влияют на характеристики болевого синдрома и его курабельность. Поэтому в лечении пациентов с болью важно учитывать роль этих нарушений и использовать разные виды целенаправленной терапии.

Неврология

¹ Watting B., Heydenrich F., Schalow G. et al. Nucleotide beschleunigen die Nervenregeneration // Z. Klin. Med. 1991. Vol. 46. P. 1371–1373.

² Martiáñez T., Carrascal M., Lamarca A. et al. UTP affects the Schwannoma cell line proteome through P2Y receptors leading to cytoskeletal reorganization // Proteomics. 2012. Vol. 12. № 1. P. 145–156.

³ Negrão L., Almeida P., Alcino S. et al. Effect of the combination of uridine nucleotides, folic acid and vitamin B12 on the clinical expression of peripheral neuropathies // Pain Manag. 2014. Vol. 4. № 3. P. 191–196.

⁴ Lärm G., Ruckert U., Hedding-Eckerich M. Neurotropic nutrients promote recovery after intervertebral disc operations // Extracta orthopaedica. 2006. № 2. P. 44–45.



Профессор, д.м.н.
М.В. Путилина

Профессор Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Марина Викторовна ПУТИЛИНА обратилась к проблеме наследственных заболеваний, обусловленных дефектами митохондриальной ДНК. Фенотипический спектр митохондриальных расстройств широк и включает в том числе инсульты и болезнь Паркинсона. В основе фенотипирования митохондриальных болезней лежат генетические изменения структуры митохондрий. Несмотря на значительный прогресс в определении генов и триггерных факторов окружающей среды, которые лежат в основе митохондриальных заболеваний, их патогенез остается загадкой. Многие авторы предлагают упрощенные объяснения, например: болезнь поражает ткани с наибольшей потребностью в аденозинтрифосфате или развивается вследствие окислительного стресса. Вероятно, эти факторы способствуют развитию заболевания, но общая картина сложнее. В исследованиях на клеточных моделях заболевания показан заметный потенциал для сохранения аденозинтрифосфата путем увеличения темпов гликолиза, и патология может развиваться без значительного увеличения окислительного повреждения. В настоящее время активно изучается роль генетического компонента в формировании риска развития

Что общего между инсультом и болезнью Паркинсона, или Роль цитиколина в восстановлении двигательных функций

инсульта – многофакторного и полиэтиологического заболевания. Были обнаружены общие и специфические генетические маркеры, ассоциированные только с ишемическим инсультом определенного типа и подтипа. Внимание исследователей также привлекает генетическая основа риска развития болезни Паркинсона. Это одно из наиболее тяжелых и распространенных нейродегенеративных заболеваний, обусловленное гибелью дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции головного мозга. Однако причины и механизмы развития этого заболевания остаются до конца не выясненными. Профессор М.В. Путилина отметила, что пациентов как с инсультом, так и с болезнью Паркинсона больше всего беспокоят двигательные нарушения. В этой связи лечение должно быть направлено не только на патологические процессы в головном мозге, но и на повреждения нервной ткани.

Согласно современным представлениям, наиболее значимые нейробиологические процессы, одновременно протекающие под генетическим контролем, – нейротрофика, нейропротекция, нейропластичность и нейрогенез. Они формируют эндогенную защитную активность, призванную противостоять патофизиологическим процессам. При этом технологии достижения формирования множества молекулярных путей, связей, регулирования равновесия основаны на фармакологических и нефармакологических подходах. Взаимообогащающие пути регуляции нейрогенеза в процессе реабилитации больных с нейродегенеративными заболеваниями – синоптический (гимнастика, массаж, занятия с логопедом, плавание и др.) и гуморальный (дотация нейротрофических факторов и нуклеотидов).

При центральном или периферическом повреждении центральной нервной системы организм не способен самостоятельно обеспечить себя нуклеотидами в полном объеме. Нуклеотиды обеспечивают стабильный трофический эффект, созревание и восстановление нейронов и аксональных нервных волокон. Кроме того, нуклеотиды активируют синтез компонентов, участвующих в восстановлении миелиновой оболочки и нейрона. По этой причине нуклеотиды являются необходимым компонентом терапии больных с повреждением нервной системы.

Для сохранения активности медиаторов, отвечающих за регенерацию и восстановление функции нервной ткани, в клинической неврологической практике используют нейропротекторы, среди которых профессор М.В. Путилина выделила цитиколин. Цитиколин – препарат, обладающий мультимодальным действием и обеспечивающий нейропротекцию и нейрорепарацию. Цитиколин, помимо прочих эффектов, активно влияет на нейромедиаторный баланс, усиливая синтез ацетилхолина, увеличивая уровни норадреналина в коре и гипоталамусе, уровни дофамина в полосатом теле и уровни серотонина в коре, полосатом теле и гиппокампе, в связи с чем несколько отличается по профилю действия от ноотропных препаратов.

На российском фармацевтическом рынке представлен оригинальный препарат цитиколина – Цераксон, который отличает широкая база данных результатов масштабных клинических исследований. Данные последнего метаанализа свидетельствуют о том, что Цераксон эффективен в лечении ишемического инсульта и способствует скорейшему восстановлению двигательных функций, речи и навыков самообслуживания у пациентов после инсульта⁵.

⁵ Secades J.J., Alvarez-Sabin J., Castillo J. et al. Citicoline for acute ischemic stroke: a systematic review and formal meta-analysis of randomized, double-blind, and placebo-controlled trials // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2016. Vol. 25. № 8. P. 1984–1996.



Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

Результаты корейского наблюдательного исследования по изучению применения цитиколина в клинической практике показали, что цитиколин при пероральном приеме улучшал неврологический, функциональный статус у пациентов с острым ишемическим инсультом и демонстрировал при этом благоприятный профиль безопасности⁶. Стимулирование процессов ангиогенеза – важный элемент нейрорепаляции, улучшающий реабилитацию пациентов. Анализ данных российского пилотного исследования показал, что цитиколин повышает экспрессию фактора роста эндотелия сосудов у пациентов с перенесенным ишемическим инсультом. Терапия Цераксоном (2000 мг/сут) в течение семи дней способствовала повышению содержания предшественников эндотелиальных клеток,

что предположительно увеличивало активность ангио- и неоваскулогенеза. На 14-е сутки увеличение количества клеток продолжалось. Таким образом, результаты исследования подтвердили данные экспериментальных работ о способности Цераксона стимулировать процесс ангиогенеза⁷.

Общность фармакологической модуляции болезни Паркинсона и острого нарушения мозгового кровообращения изучена в различных исследованиях. Так, добавление цитиколина к стандартному лечению леводопой пациентов с болезнью Паркинсона улучшало течение заболевания⁸. Цитиколин продемонстрировал способность увеличивать доступность дофамина в полосатом теле и выступать в роли агониста дофаминовых рецепторов. Установлена эффективность цити-

колина в отношении брадикинезии и тремора у пациентов с болезнью Паркинсона⁹. Можно сделать вывод об эффективности цитиколина (Цераксона) в лечении не только цереброваскулярных заболеваний, ишемического инсульта, но и болезни Паркинсона у пациентов без предшествующей терапии и пациентов, получавших лечение леводопой. У пациентов с болезнью Паркинсона и когнитивными расстройствами введение цитиколина вызывает благоприятные сдвиги основных нарушенных электрофизиологических параметров¹⁰.

В заключение профессор М.В. Путилина отметила, что изучение различных аспектов митохондриальных заболеваний позволит найти оптимальные терапевтические стратегии, в которых одну из ведущих ролей будет играть цитиколин.

Нуклеотиды – ключевые игроки в нейропластичности и нейрорегенерации

Вопросы нейропластичности и нейрорегенерации с точки зрения фармаколога раскрыл заведующий кафедрой фармакологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, профессор, д.м.н. Иван Генрихович КОЗЛОВ. Он отметил, что все более понятным становится механизм восстановления нервов при повреждении периферической и центральной нервной системы. В процессе регенерации появляется необходимость в усиленном синтезе или утилизации липидов, возрастает потребность в восстановлении элементов мембран нервных и глиальных клеток. Происходит активация

транскрипции и трансляции (синтез ДНК/РНК) для стимуляции деления и дифференцировки клеток, их усиленного метаболизма и регенерации, а также активация внутри- и внеклеточных сигналов, которые руководят комплексным процессом регенерации нейронов и миграцией/адгезией глиальных клеток. Доказано, что на этом этапе организм испытывает повышенную потребность в нуклеотидах, особенно в пиримидиновых. Нуклеотиды – главный компонент сигнальных и энергетических процессов, поддерживающих нормальную жизнедеятельность клеток и организма в целом. К основным свойствам нуклеотидов можно отнести хранение информации о структуре белка и наследуемых



Профессор, д.м.н.
И.Г. Козлов

признаках, осуществление контроля над ростом, энергией и репродукцией и участие в физиологических процессах, протекающих в клетке.

Синтез нуклеотидов в клетках организма в большинстве тканей и обычных условиях покрывает до 90% потребности в нуклеотидах. Однако этот энергозатратный про-

⁶ Cho H.J., Kim Y.J. Efficacy and safety of oral citicoline in acute ischemic stroke: drug surveillance study in 4,191 cases // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2009. Vol. 31. № 3. P. 171–176.

⁷ Котов С.В., Белова Ю.А., Чуксина Ю.Ю. и др. Цераксон (цитиколин): вероятность влияния на процессы ангиогенеза у больных с ишемическим инсультом // *Клиническая геронтология.* 2015. Т. 21. № 1–2. С. 38–40.

⁸ Martí Massó J.F., Urtasun M. Citicoline in the treatment of Parkinson's disease // *Clin. Ther.* 1991. Vol. 13. № 2. P. 239–242.

⁹ Agnoli A., Ruggieri S., Baldassarre M. et al. Current concept in the treatment of Parkinson disease: use of citicoline // *Current concepts of Parkinson disease and related disorders* / ed. by M.D. Jahr. Amsterdam: Excerpta Medica, 1983. P. 124–140.

¹⁰ Secades J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update // *Rev. Neurol.* 2011. Vol. 52. Suppl. 2. P. S1–S62.



цесс включает до 20 химических реакций. Дефицитными тканями по синтезу нуклеотидов считаются эритроциты, полиморфноядерные лейкоциты, нервные клетки. При воспалении и регенерации также возникает дефицит нуклеотидов.

Нуклеотиды поступают в организм и с пищей, главным образом в составе нуклеопротеинов. Однако всасываются только монофосфаты. Кроме того, одновременно с пиримидинами всасываются пурины, высокая концентрация которых повышает уровень мочевой кислоты, что может привести к подагре. Большинство поступивших в кровь пуринов и пиримидинов не используется, а деградирует до конечных продуктов их обмена и выводится из организма.

Еще один источник поступления нуклеотидов – процесс реутилизации, который становится основным источником нуклеотидов для регенерации нервной ткани при поражении и деструкции. Процесс реутилизации заключается в повторном использовании нуклеотидов, высвободившихся после расщепления РНК и ДНК. Это стохастический процесс, не имеющий принципиального значения в метаболизме обычных тканей.

Очевидно, что при деструктивных процессах в периферической и центральной нервной системе возникает необходимость в поступлении экзогенных нуклеотидов с целью индукции, ускорения и усиления нейрорегенерации. По мнению профессора И.Г. Козлова, максимально обеспечить нервные клетки компонентами, необходимыми для процессов нейрорегенерации на всех этапах, позволит прием Келтикана комплекса (содержащего уридинмонофосфат).

Применение Келтикана комплекса в терапии ряда неврологических заболеваний сопровождается значительным облегчением интенсивности болевого синдрома, улучшением качества жизни и общего

клинического впечатления. При этом Келтикан комплекс характеризуется хорошей переносимостью и безопасностью. Следует подчеркнуть, что при назначении нуклеотидов неврологическим больным снижается потребность в анальгетиках и других препаратах.

Цитиколин (Цераксон) восстанавливает целостность нейрональных мембран, снижает активность фосфолипазы, препятствует развитию апоптоза. Такие свойства обуславливают целесообразность его применения в остром периоде инсульта и черепно-мозговой травмы. По данным метаанализа десяти рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, Цераксон увеличивает вероятность полного восстановления после инсульта на 30% по сравнению с плацебо⁵.

Цераксон влияет на нейромедиаторы, модулирует работу глутаматергической системы, что

обуславливает его назначение при когнитивных нарушениях различного генеза. Кохрановский систематический обзор, включивший 14 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, подтвердил положительное влияние цитиколина на состояние пациентов с когнитивными и поведенческими нарушениями¹¹.

Кроме того, цитиколин усиливает процессы нейро- и ангиогенеза, стимулирует механизмы нейропластичности, оказывая регенераторный эффект. Это позволяет применять препарат Цераксон в восстановительном периоде после инсульта и черепно-мозговой травмы. Метаанализ 12 исследований показал, что Цераксон способствует достижению полной независимости пациентов с черепно-мозговой травмой, что позволяет рекомендовать его к использованию наряду с базовой терапией¹².

Заключение

Ноотропный препарат Цераксон («Такеда») содержит цитиколин, также известный как цитидиндифосфатхолин и цитидин-5'-дифосфохолин. Это природное эндогенное соединение, промежуточный метаболит в синтезе фосфатидилхолина – один из основных структурных компонентов клеточной мембраны. Благодаря своим уникальным природным свойствам Цераксон уменьшает выраженность неврологических симптомов и длительность посттравматической комы при черепно-мозговых травмах, препятствует образованию свободных радикалов, ингибирует действие фосфолипаз. Кроме того, препарат эффективен и безопасен при лечении ишемического инсульта в остром и подостром периоде. Цераксон уменьшает объем поражения ткани головного мозга в остром периоде инсульта, снижая уровень

смертности, частоту инвалидизации больных и увеличивая вероятность полного выздоровления после инсульта. Результаты исследований свидетельствуют об эффективности цитиколина при болезни Паркинсона.

Келтикан комплекс («Такеда») содержит компоненты, необходимые для восстановления поврежденных нервных тканей. В состав препарата входят уридинмонофосфат (в форме натриевой соли), витамин В₁₂ и фолиевая кислота, которые стимулируют собственные восстановительные процессы в организме, обеспечивают регенеративные процессы в нервных клетках. Уридинмонофосфат имеет особое значение для ускорения восстановления поврежденных нервов, а фолиевая кислота и витамин В₁₂ – для поддержания нейронного метаболизма. *

¹¹ Fioravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly // Cochrane Database Syst. Rev. 2005. Vol. 18. № 2. CD000269.

¹² Secades J. Citicoline for the treatment of head injury: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials // J. Trauma Treat. 2014. Vol. 4. ID 227.