

# МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ НЕВРОЛОГИЯ

научно-практический журнал им. А.М. Вейна

-2-  
2019



ИНСТИТУТ  
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ

ЛОГОС ПРЕСС  
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ



АССОЦИАЦИЯ  
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ

# ЗАМЕТЬ! ЗАПОДОЗРИ! ИСКЛЮЧИ!

## ЭТО МОЖЕТ БЫТЬ БОЛЕЗНЬ ФАБРИ



Несмотря на то, что болезнь **Фабри** – редкое заболевание, она часто встречается среди родственников пациентов<sup>2</sup>.

### ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ НА СЛЕДУЮЩИЕ НАСТОРАЖИВАЮЩИЕ ПРИЗНАКИ:



#### ПОЧКИ:<sup>5</sup>

- Микроальбуминурия, протеинурия
- Увеличенная экскреция GL-3 с мочой
- Изменение тубулярной реабсорбции, секреции и экскреции
- Поражение почек, которое может привести к ХПН и необходимости проведения диализа



#### НЕРВНАЯ СИСТЕМА:<sup>1,4</sup>

- Акропарестезии, характеризующиеся онемением, покалыванием, жгучей болью и дискомфортом в ладонях и подошвах стоп
- «Кризисы Фабри» – острые приступы, мучительная боль, которая обычно начинается в конечностях и иррадирует к центру, могут длиться от нескольких минут до нескольких недель
- Непереносимость жары, холода и физических нагрузок
- Снижение слуха и шум в ушах
- Ранние инсульты, гемиплегия, гемиянестезия
- Транзиторные ишемические атаки



#### СЕРДЦЕ:<sup>3,5</sup>

- Гипертрофия миокарда левого желудочка, аритмия
- Сосудистая недостаточность
- Инфаркт миокарда
- Митральная недостаточность



#### ГЛАЗА:<sup>2,6</sup>

- Помутнение роговицы в виде завитка, которое не ослабляет зрение
- Повреждение сосудов конъюнктивы и сетчатки



#### КОЖА:<sup>2</sup>

- Ангиокератомы: скопление темно-красных пятен, которые не бледнеют при надавливании, располагаются в основном на ягодицах, в области паха, пупка и верхней части бедер
- Пониженное потоотделение / отсутствие потоотделения



#### ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ:<sup>2,6</sup>

- Метеоризм и боли, возникающие после приема пищи, спазмы, тошнота и диарея
- Другие признаки желудочно-кишечных расстройств

**ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА БОЛЕЗНЬ ФАБРИ КРАЙНЕ ВАЖНО ПРОВЕСТИ ДИАГНОСТИКУ.  
ДЛЯ ЭТОГО ВЫ МОЖЕТЕ НАПРАВИТЬ ПАЦИЕНТА К ВРАЧУ-ГЕНЕТИКУ ИЛИ ПОЗВОНИТЬ  
НА ГОРЯЧУЮ ЛИНИЮ ДЛЯ УТОЧНЕНИЯ ЛАБОРАТОРИЙ,  
ПРОВОДЯЩИХ БЕСПЛАТНУЮ ДИАГНОСТИКУ 8 (800) 100-24-94**

ДАННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

1. Arning K., Naleschinski D., Maag R. et al. FabryScan: a screening tool for early detection of Fabry disease. J Neurol (2012) 259:2393–2400. 2. Robert J. Desnick, Roscoe Brady, John Barranger et al. Fabry Disease, an Under-Recognized Multisystemic Disorder: Expert Recommendations for Diagnosis, Management, and Enzyme Replacement Therapy. Ann Intern Med. 2003; 138:338-346. 3. Patel MR, Cecchi F, Cizmarik M, et al. Cardiovascular events in patients with Fabry disease natural history data from the Fabry registry. J Am Coll Cardiol. 2011; 57(9):1093-1099. 4. Sims K, Politei J, Banikazemi M, et al. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. Stroke. 2009; 40(3):788-794. 5. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. Nephrol Dial Transplant. 2009; 24(7):2102-2111. 6. Mehta A, West ML, Pintos-Morell G et al. Therapeutic goals in the treatment of Fabry disease. Genet Med. 2010 Nov; 12(11):713-20

GZEA.FABR.17.03.0128

# Междисциплинарная неврология

научно-практический журнал

№ 2/19

## СОДЕРЖАНИЕ

### От редакции

Жизненные навыки, достаток, здоровье и благополучие  
в последующей жизни (реферативный перевод) . . . . . 3

*Andrew Steptoea и Jane Wardlea*

### Активное долголетие

Пищевые компоненты, модифицирующие функцию стареющего мозга:  
усиление формирования синапсов мозга путем введения уридина  
и других предшественников фосфатидов (реферативный перевод) . . . . . 12

*Р. Дж. Вуртман, М. Кансев, Т. Сакамото и И. Х. Юлус*

Функциональные или психогенные нарушения движения: бесконечная загадочная история  
(реферативный перевод) . . . . . 25

*Carlo Dallochio, Antonio Marangi и Michele Tinazzi*

### Когнитивные расстройства

Факторы риска болезни Альцгеймера: внимание на стресс (реферативный перевод) . . . . . 29

*Alessandra Caruso, Ferdinando Nicoletti, Alessandra Gaetano и Sergio Scaccianoce*

### Персонализированная медицина

Генетическое бесплодие — приговор или нет. Взгляд с позиций медицины 5П. . . . . 37

*Д. А. Гусакова, С. Ю. Калинин*

### Наследственные заболевания

Десятилетний опыт применения ферментной заместительной терапии  
болезни Фабри агалсидазой бета (реферативный перевод) . . . . . 42

*Dominique P Germain, Joel Charrow, Robert J Desnick, Nathalie Guffon, Judy Kempf, Robin H Lachmann, Roberta Lemay,  
Gabor E Linthorst, Seymour Packman, C Ronald Scott, Stephen Waldek, David G Warnock, Neal J Weinreb, William R Wilcox*

### Лекарственные средства

Эффективность и безопасность препаратов Румалон® и Диафлекс  
при неспецифической боли в спине и остеоартрите.  
Обзор международных и российских клинических исследований. . . . . 50

*Ан. Б. Данилов, Н. В. Григоренко*

## Главный редактор

**Данилов Андрей Борисович** — д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

## Редакционный совет

- Алексеева Людмила Ивановна** — д-р мед. наук, профессор, зав. отделением по изучению метаболических заболеваний костей и суставов, ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Член президиума Ассоциации ревматологов России, член президиума Российской ассоциации по остеопорозу, член комитета EULAR по созданию рекомендации по ведению больных с остеоартритом суставов кистей, комитета EULAR по созданию рекомендаций по диагностике остеоартрита суставов кистей, международной рабочей группы по изучению раннего ОА (ESCOA)
- Бассетти Клаудио** — директор Южного швейцарского нейрочентра, экс-президент Европейского неврологического общества, экс-президент Европейского общества исследователей сна, профессор кафедры неврологии университета Берна (Швейцария)
- Голубев Валерий Леонидович** — д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, президент Ассоциации междисциплинарной медицины, член Атланти-Евро-Средиземноморской академии медицинских наук, член правления Всероссийского и Московского обществ неврологов, заслуженный работник высшей школы Российской Федерации
- Зайцев Андрей Владимирович** — д-р мед. наук, профессор кафедры урологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова. Член правления Российского общества урологов, член Ученого совета ФГДО МГМСУ, член ESSIC — Общества экспертов по изучению интерстициального цистита
- Калинченко Светлана Юрьевна** — д-р мед. наук, зав. кафедрой эндокринологии ФПК МР РУДН, вице-президент Российского филиала Европейского общества по изучению вопросов старения у мужчин. Научный руководитель Клиники Калинченко
- Кантемирова Раиса Кантемировна** — д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, главный научный сотрудник, зав. кафедрой терапии, зав. терапевтическим отделением клиники ФГБУ ФНЦРИ им. Г. А. Альбрехта, профессор кафедры геронтологии и гериатрии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, профессор кафедры госпитальной терапии СПбГУ
- Камчатнов Павел Рудольфович** — д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета РГМУ им. Н. И. Пирогова
- Ликар Рудольф** — профессор кафедры анестезиологии и интенсивной терапии медицинского факультета университета Грац (Австрия), руководитель клиники боли региона Каринтия в Австрии, секретарь Австрийского общества боли
- Майер Эмеран** — гастроэнтеролог и нейробиолог, профессор в медицинской школе Дэвида Геффена при Калифорнийском университете, Лос-Анджелес (UCLA) (США)
- Паттерсон Дэвид** — доктор психологии, профессор кафедры реабилитационной медицины, кафедры хирургии и кафедры психологии университета штата Вашингтон (США), начальник подразделения психологии реабилитации и председатель этического комитета медицинского центра Харборвью в Сиэтле
- Полетаев Александр Борисович** — д-р мед. наук, профессор НИИ нормальной физиологии им. П. К. Анохина РАМН, научный руководитель МИЦ «Иммунокулус», действительный иностранный член Американского общества нейронов, Американской ассоциации иммунологов и IBRO
- Хильц Макс** — профессор клиники неврологии университета Эрланген-Нюрнберг (Германия), профессор клиники неврологии медицинской школы Mount Sinai (США)
- Шипелькевич Алла Петровна** — д-р мед. наук, профессор кафедры эндокринологии УО БГМУ (Минск, Белоруссия). Председатель белорусского общественного медицинского объединения «Эндокринология и метаболизм», член Всемирной федерации диабета (IDF), Всемирной федерации остеопороза (IOF)
- Шостаков Надежда Александровна** — д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой факультетской терапии им. А. И. Нестерова ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
- Штосснер Харальд** — руководитель клиники VivaMayr (Австрия), эксперт в области лечения аллергии и пищевой непереносимости, руководитель направления Майер медицины Института междисциплинарной медицины

## Редакционная коллегия

- Баранцевич Евгений Робертович** — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и мануальной медицины ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова», главный невролог СЗФО РФ, член Совета экспертов Ассоциации междисциплинарной медицины
- Бочавер Константин Алексеевич** — канд. психол. наук, заведующий кафедрой психологии здоровья и жизненной среды, Институт междисциплинарной медицины
- Данилов Алексей Борисович** — д-р мед. наук, профессор. Заведующий кафедрой нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. Исполнительный директор Ассоциации междисциплинарной медицины
- Дороженок Игорь Юрьевич** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии и психосоматики ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, старший научный сотрудник ФГБНУ НЦПЗ
- Гурьева Ирина Владимировна** — д-р мед. наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии терапевтического факультета Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО), директор центра «Диабетическая стопа», представитель России в Международной рабочей группе по диабетической стопе (IDDFP/IWGDF), член Совета Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), член Международного общества по изучению вопросов старения мужчин (ISSAM)
- Курушина Ольга Викторовна** — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии с курсом медицинской генетики Волгоградского государственного медицинского университета, главный внештатный невролог Волгоградской обл.
- Рачин Андрей Петрович** — д-р мед. наук, профессор. Заместитель директора по научной работе ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» (РНЦ МРиК)
- Шаров Михаил Николаевич** — д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней стоматологического факультета МГМСУ им. А. И. Евдокимова, член Европейского форума по борьбе с болевыми ощущениями, заведующий нейростоматологическим отделением ГКБ № 50

# Журнал «Междисциплинарная неврология»

Издательский дом «Логос Пресс»

[www.logospress.ru](http://www.logospress.ru)

Адрес редакции:

127018, Москва, ул. 2-я Ямская, 2.

E-mail: [info@logospress.ru](mailto:info@logospress.ru)

Редакция журнала

Главный редактор

**Данилов Андрей Борисович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

Директор ИД: Гейне М. В.

Руководитель проекта: Шугурова И. М., к. б. н.

Руководитель отдела маркетинга: Лебедева Е. В.

Компьютерный дизайн: Колокольников П. В.

Выпускающий редактор: Богданова Г. В.

Перевод: Лаптева М. Г.

Приложение к журналу "Manage pain".

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-57781

Издатель:

Образовательное частное учреждение дополнительного профессионального образования «Институт междисциплинарной медицины».

Адрес издательства:

107113, г. Москва, ул. Лобачика, д. 17

Тираж: 15 000 экз.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение издания допускается без размещения знака информационной продукции.



ИНСТИТУТ  
МЕДИЦИНСКОЙ  
МЕДИЦИНЫ



# Жизненные навыки, достаток, здоровье и благополучие в последующей жизни

(реферативный перевод)

Источник: [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1616011114](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1616011114).

Andrew Steptoe<sup>a,1</sup> и Jane Wardle<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Кафедра эпидемиологии и общественного здравоохранения, Университетский колледж, Лондон WC1E 6BT, Великобритания

<sup>1</sup> E-mail: [a.steptoe@ucl.ac.uk](mailto:a.steptoe@ucl.ac.uk)

## ВВЕДЕНИЕ

Жизненные навыки играют ключевую роль в успешном образовании и работе в молодом возрасте, однако их значимость в старшем возрасте неопределенна. Здесь мы измерили пять жизненных навыков — сознательность, эмоциональную стабильность, целеустремленность, контроль и оптимизм — у 8119 мужчин и женщин в возрасте 52 года и старше (в среднем 66,7 года). Мы показали, что количество навыков связано с достатком, доходом, субъективным благополучием, меньшей вероятностью депрессии, социальной изоляции и одиночества, более близкими отношениями, лучшим здоровьем по самооценке, меньшим числом хронических болезней и меньшей вероятностью ухудшения способностей к повседневной деятельности, большей скоростью ходьбы и благоприятными объективными биомаркерами (концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности, витамина D и С-реактивного белка и меньшим центральным, или висцеральным, ожирением). Жизненные навыки также позволяли прогнозировать психологическое благополучие, меньшее одиночество и меньшее число новых хронических заболеваний и физических нарушений за 4-летний период. При этих анализах учитывались возраст, пол, социально-экономическое положение родителей, образование и когнитивная функция. Ни один из жизненных навыков по отдельности не был ответственен за наблюдаемые нами связи, а также не определялся такими факторами, как социально-экономическое положение или здоровье. Несмотря на невзгоды в позднем возрасте, жизненные навыки влияют на ряд долгосрочных результатов, и сохранение этих атрибутов может быть полезно в пожилом возрасте.

Жизненные навыки — это набор персональных характеристик и способностей, которые, как полага-

ют, повышают шансы на успех и благополучие в жизни. К ним относятся упорство и целеустремленность («сила воли»), сознательность, самоконтроль, социальные навыки, уверенность в себе, оптимизм и эмоциональная стабильность [1–3]. Часто их описывают как «некогнитивные», чтобы дифференцировать от когнитивных способностей и уровня интеллекта. Термин «навык» используется вместо «черта характера», отчасти чтобы подчеркнуть, что эти характеристики не являются неизменными и их можно развить, хотя многие жизненные навыки частично унаследованы [4, 5]. Обнаружено, что различные жизненные навыки в детстве и подростковом возрасте являются прогностическими показателями лучших успехов в образовании, будущей карьере, лучшего поведения в обществе и здоровья [2, 6, 7]. Воспитание жизненных навыков в молодом возрасте представляет основной интерес для тех, кто определяет политику образования, предотвращения преступлений, общественного порядка, трудоустройства и здравоохранения [8].

Исследования с участием людей среднего и пожилого возраста показали связи между отдельными характеристиками, такими как сознательность, оптимизм и эмоциональная стабильность, и рядом долгосрочных результатов, относящихся к общественной жизни и здоровью [9–14]. Однако исследований сочетаний атрибутов мало [15, 16], и немного известно о важности накопления жизненных навыков для экономических, социальных, биологических показателей и здоровья в пожилом возрасте. Таким образом, мы исследовали, связано ли количество навыков в пожилом возрасте с разнообразными долгосрочными результатами с учетом обстоятельств детства, образования и когнитивных способностей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В 2010 г. мы оценили пять основных жизненных навыков в выборке из 8119 мужчин и женщин в возрасте от 52 до более 90 лет (среднее 66,7 лет), участвовавших в английском долговременном исследовании старения [17], в когорте, представительной для национальной популяции. Это были следующие пять навыков: сознательность, эмоциональная стабильность, целеустремленность, оптимизм и чувство контроля, индекс количества жизненных навыков определяли по высочайшей категории ответа для каждого аспекта (таблица). По этой классификации 29,4% респондентов имели низкие жизненные навыки (невысокие оценки по всем характеристикам), 30,8% имели один, 20,6% два, 11,9% три и 7,4% — 4 или 5 навыков. Бинарная логистическая регрессия и регрессия обычным методом наименьших квадратов использовалась для оценки зависимости между количеством жизненных навыков и долговременными результатами, относящимися к экономическим, психосоциальным, биологическим показателям, здоровью и физическим способностям. При всех анализах учитывали возраст, пол, социально-экономический статус семьи, уровень образования и когнитивную функцию в данный момент, чтобы установить, что связи между жизненными навыками и долговременными результатами не были обусловлены социально-экономической обеспеченностью или когнитивными способностями. Мы наблюдали умеренную зависимость между количеством жизненных навыков и всеми независимыми переменными, кроме пола; при оценке зависимости каждого жизненного навыка от независимых переменных с помощью регрессии значение  $r^2$  варьировало от 0,009 до 0,056, с  $r^2$  0,025 для накопленных жизненных навыков. Взаимная корреляция между пятью жизненными навыками также была от низкой до умеренной.

Связи между жизненными навыками и экономическими и психосоциальными факторами кратко представлены на рис. 1. Обнаружена положительная зависимость между пропорцией участников в наибольшем квартиле достатка и количеством жизненных навыков, значения варьировали от 18,7% в низкой категории до 26,4% в категории 4 или 5 жизненных навыков. Отношение шансов (ОШ) с поправкой на независимые переменные выросло с 1,22 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,04–1,43,  $p = 0,015$ ) у участников с одним навыком до 1,62 (95% ДИ 1,29–2,04) для участников с 4 или 5 навыками по сравнению с участниками с низкими жизненными навыками. Мы обнаружили сходный градиент среди категорий жизненных навыков при оценке по доходу семьи со значительно большим отношением шансов на попадание в верхний квартиль дохода при обладании двумя (ОШ = 1,23), тремя (ОШ = 1,27), и че-

тырьмя или пятью (ОШ = 1,48) навыками. Эти анализы также показали независимую связь профессии родителей, уровня образования и оценки когнитивных способностей с достатком и доходом.

## ЗНАЧИМОСТЬ

Жизненные навыки, такие как упорство, сознательность и контроль, важны в молодом возрасте. Наши результаты дают основания полагать, что они также значимы в последующем. Более высокие оценки по пяти жизненным навыкам (сознательность, эмоциональная стабильность, целеустремленность, контроль и оптимизм) были связаны с экономическим успехом, социальным и субъективным благополучием и лучшим здоровьем в старшем возрасте как при единовременной оценке, так и при оценке на протяжении некоторого периода. Ни один из отдельных атрибутов не был важнее других; скорее, эффекты зависели от накопления жизненных навыков. Наши результаты дают основания полагать, что воспитание и поддержание этих навыков во взрослой жизни может иметь значение для здоровья и благополучия в старшем возрасте.

Субъективное благополучие оценивали в понятиях удовольствия от жизни, используя меру, позволяющую, как показано ранее, прогнозировать меньшую смертность и функциональные нарушения [18, 19]. Средние оценки с поправкой на независимые переменные были выше у респондентов с большим количеством жизненных навыков, со значительным градиентом между категориями навыков ( $p < 0,001$ , рис. 1). И наоборот, пропорция участников, сообщивших о значимых симптомах депрессии, снизилась с 22,8% среди людей с низкими жизненными навыками до 3,1% среди обладающих четырьмя или пятью навыками. Это различие соответствовало значительному (93%) снижению многопараметрического скорректированного отношения шансов депрессивных симптомов в категории 4 или 5 навыков в сравнении с низкой категорией.

Жизненные навыки были связаны с рядом долговременных результатов в общественной жизни, меньшей социальной изоляцией, большим количеством близких отношений, меньшим одиночеством и более частым волонтерством у участников с большим числом навыков (рис. 1). Во всех случаях мы наблюдали линейный градиент по категориям навыков ( $p < 0,001$ ). Например, в наибольшем терциле по одиночеству пропорция респондентов с низкими навыками составила 49,6%, а с 4 или 5 навыками — снизилась до 10,5%. С увеличением количества жизненных навыков частота случаев регулярной волонтерской деятельности увеличилась с 28,7 до 40,0%.

Значение жизненных навыков также было очевидным в домене здоровья (рис. 2). Состояние здоровья по самостоятельной оценке — широко использу-

**Таблица. Определение навыков**

Фактор	Мера	Пропорция респондентов, имеющих навык, %
Сознательность	Высочайший квартиль (с возможностью идентичных данных) по 4-балльной шкале сознательности	23,3
Эмоциональная стабильность	Наименьший квартиль (с возможностью идентичных данных) по 6-балльной шкале невротического состояния	29,5
Упорство	Максимальная оценка при ответе на вопрос о чувстве целеустремленности	20,5
Оптимизм	Максимальные оценки по двум пунктам для оценки оптимизма: «я чувствую, что жизнь полна возможностей» и «будущее представляется мне хорошим»	24,7
Контроль	Максимальные оценки по утверждению о контроле в большинстве ситуаций	40,7

щийся показатель общего состояния здоровья, позволяющий прогнозировать будущую смертность [20]. Пропорция респондентов, оценивавших свое здоровье как удовлетворительное или плохое (в сравнении с превосходным, очень хорошим или хорошим), составила 36,7% среди людей с низкими жизненными навыками и 6% среди людей с четырьмя или пятью навыками. Наличие одного или нескольких серьезных хронических заболеваний (например, ишемическая болезнь сердца, рак, диабет) также характеризовалось линейным градиентом по мере повышения количества жизненных навыков; скорректированное отношение шансов хронического заболевания составило 0,53 (95% ДИ 0,44–0,65) у людей с большинством жизненных навыков. Зависимость между жизненными навыками и распространенностью затруднений при повседневной деятельности (ПД) была обратной. И наоборот, скорость ходьбы, объективная мера, позволяющая прогнозировать будущую смертность в пожилых выборках [21], была значительно выше у индивидов с большим количеством навыков.

Объективные биомаркеры, в том числе показатели биохимического анализа крови, определялись у большинства респондентов во время визита на дом медсестры, участвовавшей в проведении исследования, в 2012 г. Четыре показателя представлены на рис. 2, и для всех показана положительная зависимость от жизненных навыков. Так, пропорция респондентов с низким содержанием «хорошего» холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) снизилась с 12,7 до 8,8% в зависимости от категории по жизненным навыкам. Обнаружена положительная зависимость между количеством жизненных навыков и концентрацией витамина D, тогда как концентрация маркера воспаления — С-реактивного белка — была ниже у участников с большим числом навыков. Центральное ожирение, показатель распределения жира, в наибольшей степени связанный с метаболическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями, было наибольшим у людей с низким числом

жизненных навыков. По сравнению с индивидами с низкими навыками по нашей классификации, отношение шансов центрального ожирения с поправкой на независимые переменные составило 0,71% (95% ДИ 0,59–0,84) у людей с тремя и 0,78 (95% ДИ 0,64–0,97) у людей с четырьмя или пятью навыками.

Этот единовременный анализ не позволяет сделать выводы о временной последовательности связей между жизненными навыками, поэтому мы провели долговременный анализ на протяжении 4-летнего периода (2010–2014), чтобы установить, позволяют ли жизненные навыки в исходный момент прогнозировать изменения в экономических, социальных показателях, здоровье и благополучии со временем. Эти анализы были взвешенными, чтобы принять во внимание отсутствие ответа в 2014 г. Количество навыков не позволяло прогнозировать изменения в достатке или доходе за этот период. Однако большее количество навыков позволяло прогнозировать более высокое удовлетворение от жизни и меньшую частоту депрессии на протяжении 4-летнего периода наблюдения даже после статистической поправки на исходную степень удовлетворения от жизни и депрессии соответственно (рис. 3). В социальном домене жизненные навыки позволяли прогнозировать число близких отношений и степень одиночества в 2014 г. с поправкой на уровень в 2010 г.

Обнаружена обратная зависимость между жизненными навыками в исходный момент и удовлетворительным или плохим здоровьем по собственной оценке в период последующего наблюдения, со статистической поправкой на исходное состояние здоровья по самооценке. По жизненным навыкам также было возможно прогнозировать развитие серьезных заболеваний на протяжении 4-летнего периода; у 51,7% участников с низкими жизненными навыками развилось одно или несколько хронических заболеваний, а в группе 4 или 5 навыков эта цифра упала до 40,4%, со значительным градиентом в промежуточных категориях (рис. 3). Самым распространенным новым за-

болеванием в этой пожилой популяции был артрит; однако градиент сохранился, когда артрит исключили из анализа. Количество навыков позволяло прогнозировать снижение способности к ПД за 4-летний период у участников, не имевших проблем с ПД в исходный момент; у 16% индивидов в категории низких навыков возникли затруднения при ПД по сравнению с 9,2% в категории 4 или 5. И наконец, мы также проанализировали скорость ходьбы в 2014 г. у респондентов в возрасте 60 лет и старше. В среднем в этой популяции скорость ходьбы значительно упала, однако у участников с большим числом жизненных навыков осталась значительно выше, даже с учетом исходных различий. Следует отметить, что при всех анализах нескорректированные связи между жизненными навыками и долговременными результатами были выше, чем в полностью скорректированных моделях.

Эти данные основаны на накоплении пяти жизненных навыков, однако вероятно, что один конкретный атрибут имеет преобладающее значение для связей с другими долговременными результатами. Таким образом, мы провели серию анализов, в которых последовательно удаляли по одному из атрибутов из индекса жизненных навыков. Результаты указывают, что значительные линейные градиенты среди долговременных результатов с различными сниженными показателями жизненных навыков остаются выраженными. Данных в пользу большей значимости какого-либо из пяти жизненных навыков мало.

Мы рассмотрели три возможных альтернативных объяснения результатов. Первое — что эти связи между жизненными навыками и долговременными результатами определяются различиями в социально-экономических ресурсах. Так как мы обнаружили, что большее количество жизненных навыков коррелирует с большим достатком, вероятно, что достаток ответственен за все остальные связи. В последующем мы повторили все анализы с введением статистической поправки на достаток в исходный момент. Результаты почти не дали доказательств такого эффекта, и градиенты по категориям жизненных навыков как при единовременной оценке, так и при оценке на протяжении некоторого периода сохранялись даже с поправкой на достаток. Вторая возможность заключается в том, что здоровье является ключевым определяющим фактором этих данных, и лучшее здоровье людей с большим числом жизненных навыков ответственно за другие связи. Когда мы повторили анализы со статистической поправкой на здоровье по самооценке, некоторые из связей между жизненными навыками и долговременными результатами, относящимися к здоровью, были менее выражены, предположительно потому, что эти меры коррелируют напрямую, однако градиенты для большинства

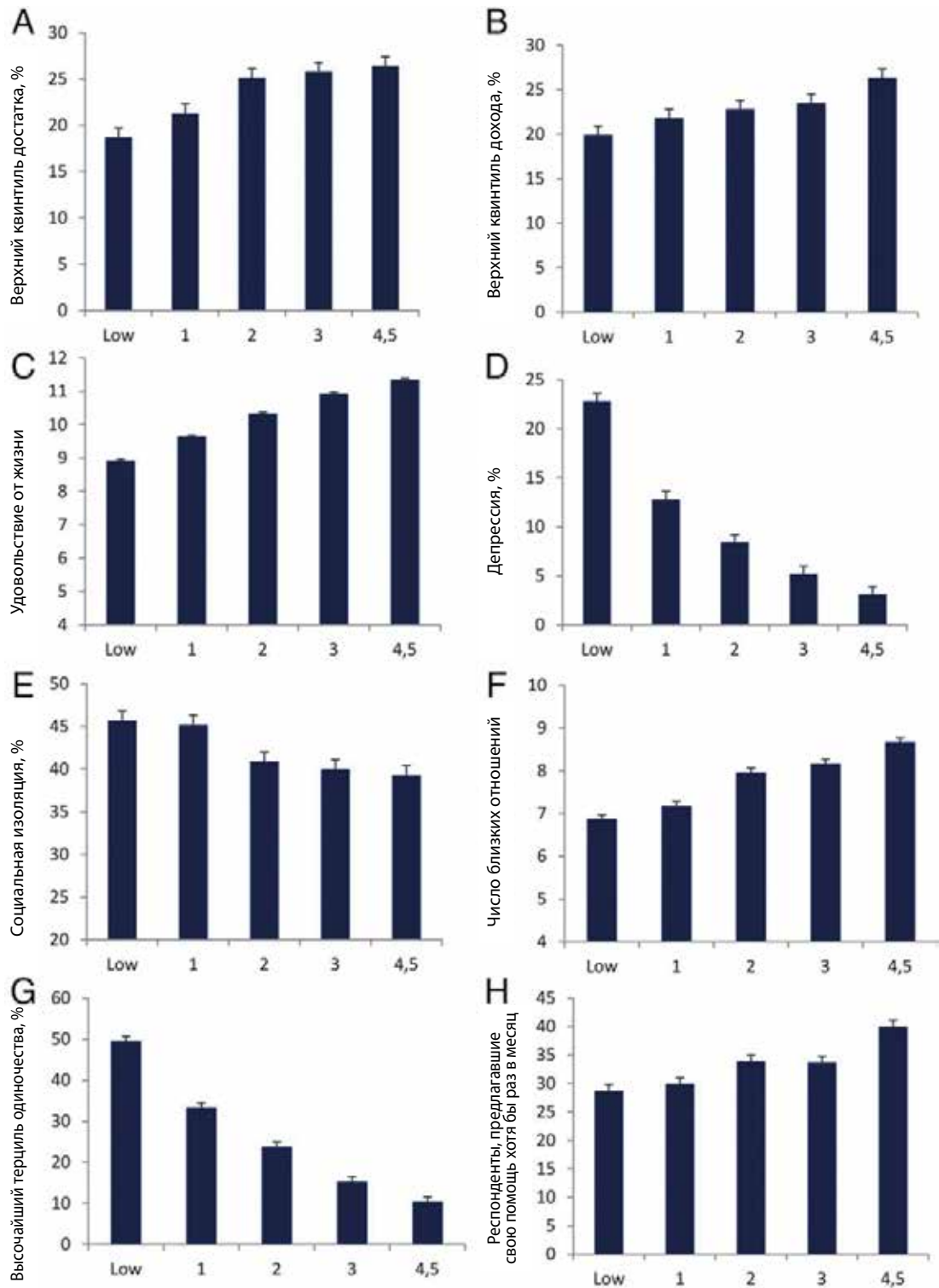
долговременных результатов по-прежнему сохранились. И наконец, вместо того, чтобы определять присутствие навыков путем классификации каждого компонента на категории, мы вычислили средние стандартизированные оценки по всему распределению каждого жизненного навыка. Когда мы анализировали обобщенные жизненные навыки как непрерывную переменную, характер результатов был таким же, как при основном анализе.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Хорошо известно, что некоторые высокоинтеллектуальные люди, либо выходцы из привилегированной среды, не добиваются успеха из-за недостаточной силы характера, тогда как менее одаренные люди, которые надежны и самодисциплинированы, достигают своих целей [22]. Так называемые некогнитивные жизненные навыки имеют решающее значение в раннем возрасте, однако наши данные указывают, что они остаются значимыми и в последующем.

Хотя результаты наблюдений не позволяют установить причинную связь, мы учли когнитивную функцию, образование и семейные корни, таким образом, исключив их из влияния на связи с жизненными навыками. Кроме того, наши данные, говорящие, что количество жизненных навыков связано с благоприятными показателями в ряде доменов, включая экономический успех, ментальное благополучие, социальную функцию, здоровье, физические возможности и биомаркеры, указывают, что искажение оценки неучтенными факторами маловероятно. Анализ данных на протяжении определенного периода дает дополнительные аргументы в пользу значимости жизненных навыков, хотя мы не можем учесть какие-либо тенденции, имевшие место до исходного момента. Концепция жизненных навыков охватывает несколько аспектов личных возможностей, не все из которых оцениваются здесь. Мы не использовали меры социальных навыков, эмпатии или уверенности в себе, которые часто считают значимыми навыками [1, 7, 22]. Исследование учитывает не только опубликованные в литературе данные о жизненных навыках в детстве, но и данные из психологии черт характера и способностей, которые связаны со многими различными долговременными результатами во взрослой жизни, включая здоровье, стабильность брака, результаты на рынке труда, оценку кредитоспособности и биологические показатели, связанные со здоровьем [11, 23–25]. Сообщалось о связях между сочетанием оптимизма, самоуважения и социальной поддержки и объективными показателями здоровья [16, 26], при этом оптимизм, самоконтроль и самоуважение были связаны с меньшей вероятностью системных воспалительных заболеваний при более





**Рис. 1.** Связи между жизненными навыками и долговременными результатами, относящимися к экономическим, психологическим и социальным показателям, при единовременной оценке. Горизонтальная ось в каждой группе показывает число жизненных навыков от низкого до 4 или 5 [4, 5]. (A) Пропорция респондентов в верхнем квинтиле общего достатка, не относящегося к пенсии. (B) Пропорция респондентов в верхнем квинтиле общего чистого недельного дохода. (C) Средняя оценка удовольствия от жизни. (D) Пропорция индивидов с оценкой депрессивных симптомов  $\geq 4$ . (E) Пропорция респондентов с оценками социальной изоляции  $\geq 1$ . (F) Среднее количество близких отношений. (G) Пропорция респондентов с оценками одиночества в высочайшем терциле. (H) Пропорция респондентов, предлагавших свою помощь хотя бы раз в месяц. В результаты всех анализов вносили поправку на возраст, пол, профессию родителей, достижения в образовании и когнитивную функцию. Планки погрешностей означают стандартную ошибку среднего

низком социально-экономическом статусе у мужчин, но не у женщин [15]. Число исследований сочетаний оценивавшихся здесь навыков у пожилых мужчин и женщин в настоящее время мало. Разумеется, в старшем возрасте имеют значение многие другие факторы, включая невзгоды в молодом возрасте, внешние обстоятельства во взрослой жизни, здоровый стиль жизни, генетический риск и неконтролируемые потери и события. Когнитивные способности также имеют решающее значение для здоровья и благополучия [27], а также для успеха во многих сферах жизни [28], и взаимодействия между жизненными навыками и когнитивной сферой могут быть важны. Исследование было сосредоточено на подтверждении связей между жизненными навыками и исходами, и процессы, лежащие в основе этих взаимоотношений, требуют дальнейшего исследования. Кроме биомаркеров, остальные переменные основывались на информации, сообщенной участниками, и, таким образом, могут быть подвержены систематической погрешности. Тем не менее эта работа открывает возможности изучения способов, позволяющих увеличить набор жизненных навыков в пожилом возрасте, для возможно улучшения здоровья, благополучия и социальной жизни в более позднем возрасте.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализировали данные Английского долговременного исследования старения (English Longitudinal Study of Aging; ELSA), исследование на группе испытуемых — мужчин и женщин 50 лет и старше, живущих в Англии, — на протяжении определенного периода начиная с 2002 г. [17]. Анкеты и общие методы сбора данных описаны на сайте [www.elsa-project.ac.uk](http://www.elsa-project.ac.uk). Основные данные для этих анализов собирали в пятый период исследования ELSA в 2010 г., так как в это время использовались меры оценки жизненных навыков. Биомаркеры оценивали в шестой период (2012), при этом анализ изменений психосоциальных параметров и здоровья на протяжении 4-летнего периода включал сравнение данных пятого периода (2010 г.) и данных, полученных во время седьмого периода (2014 г.). Исследование ELSA было одобрено Лондонским этическим комитетом по многоцентровым исследованиям (MREC/01/2/91), и от всех участников получено информированное согласие.

### Измерение жизненных навыков

Сознательность и эмоциональную стабильность оценивали с помощью шкалы оценки личности в зрелом возрасте (Midlife Development Inventory Personality Scales) [29]. Настойчивость или целеустремленность оценивали при помощи одного пункта, участников спрашивали, в какой степени они

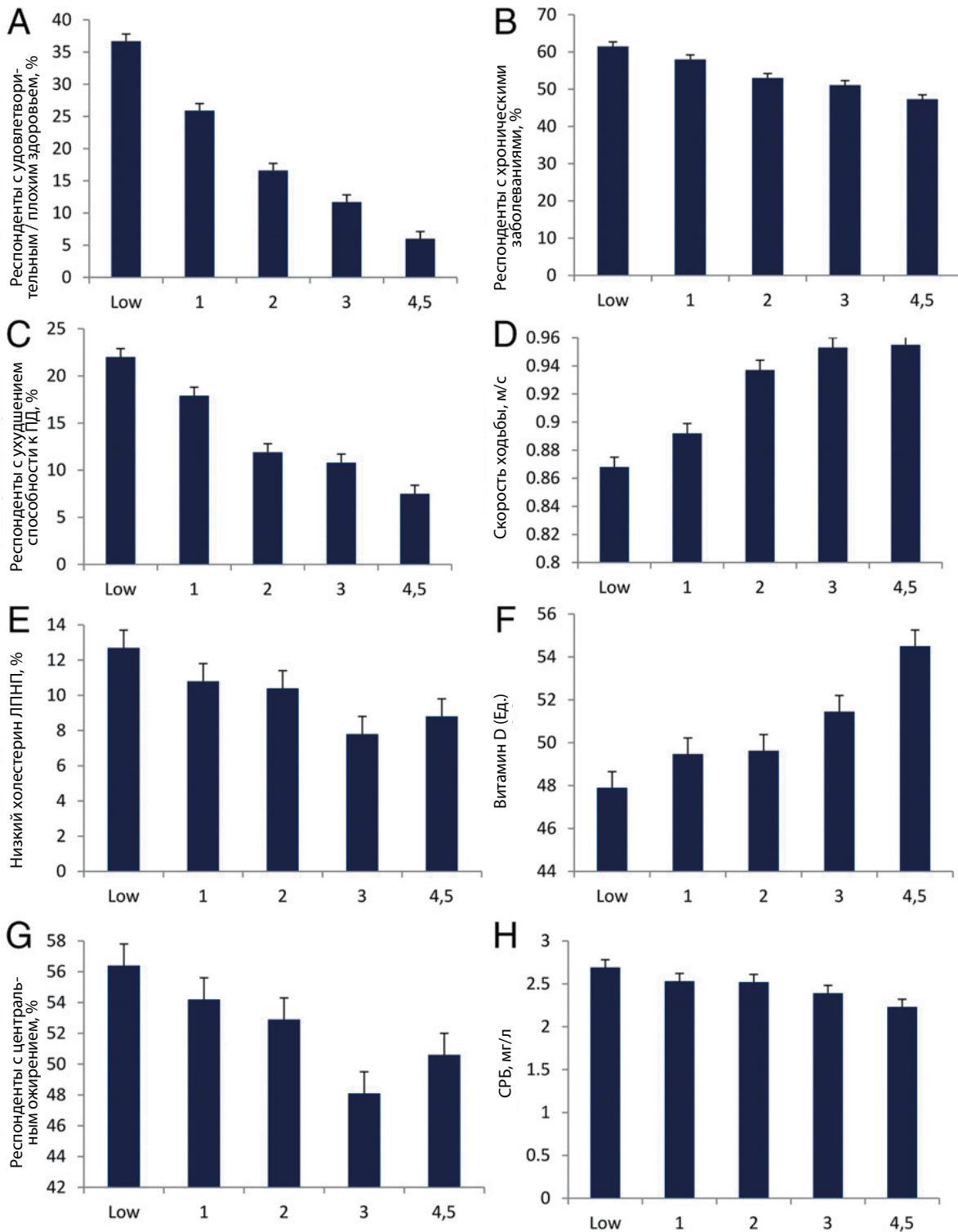
чувствовали себя «целеустремленными» за последние 30 дней (ответы различались от «совсем нет» до «очень сильно»). Оптимизм измеряли при помощи двух пунктов; участников просили оценить, согласны ли они с утверждениями «я чувствую, что жизнь полна возможностей» и «будущее представляется мне хорошим». Чувство контроля оценивали по одному пункту «дома я чувствую, что контролирую происходящее в большинстве ситуаций». Индекс жизненных навыков получали, суммируя количество характеристик, по которым участники относились к высшей категории, как показано в таблице.

### Независимые переменные

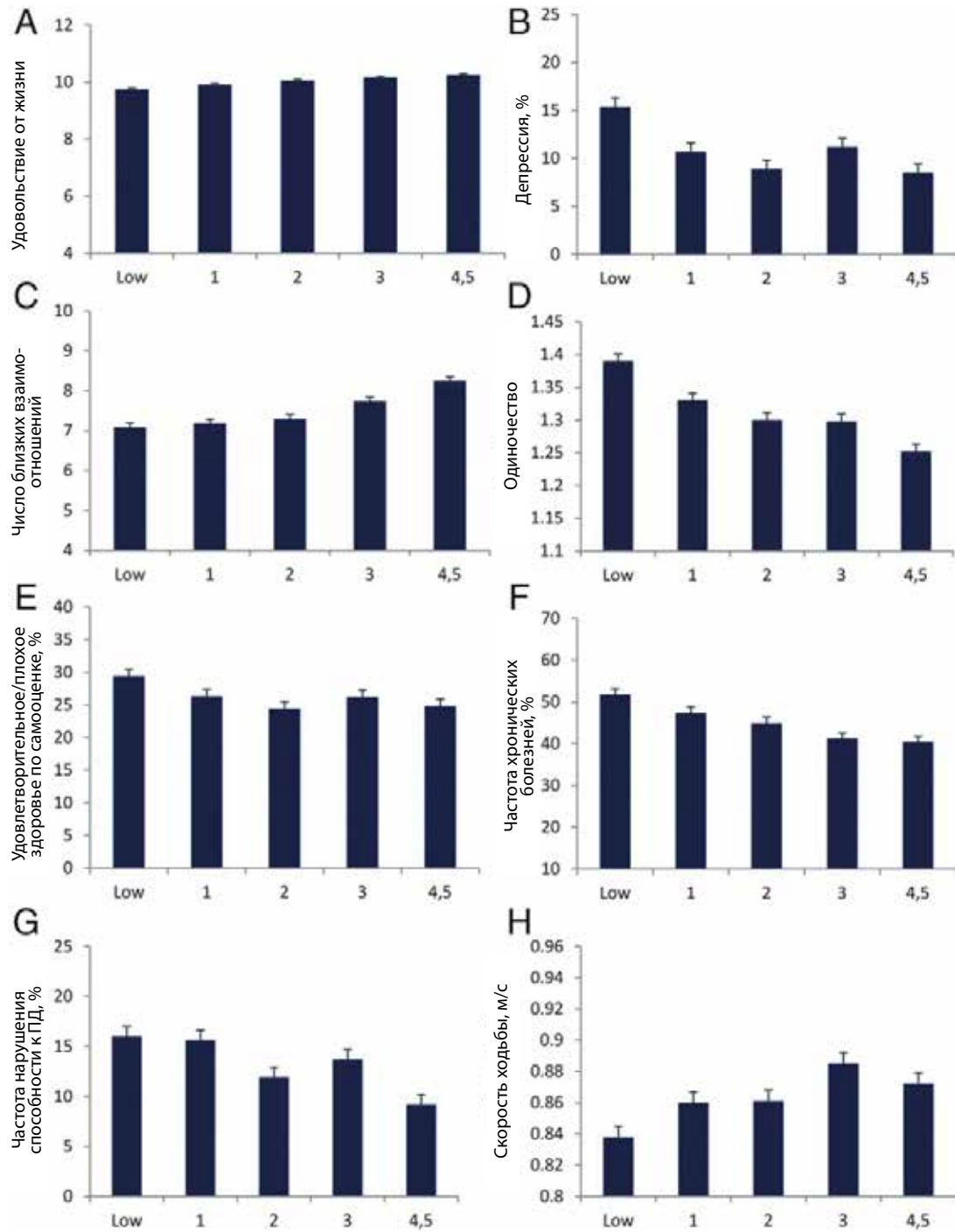
Социально-экономический статус в детстве оценивался по профессии отца участника или основного опекуна, когда участнику было 14 лет. Достижения в образовании измеряли по высочайшей квалификации участника в образовании и делили на 5 категорий. Когнитивные способности в исходный момент измеряли по объединенным результатам пяти объективных тестов, которые выполняли во время личного интервью. Они включали немедленное припоминание, отсроченное припоминание, беглость речи и скорость и правильность в тесте с зачеркиванием букв [30]. С помощью z-преобразования оценок в пяти тестах и их усреднения мы получали показатель когнитивной функции. Семейное положение не включали в качестве независимой переменной, так как предварительные анализы показали, что это не изменяет связи между некогнитивными жизненными навыками и социальными, экономическими или другими долговременными результатами.

### Экономические и психосоциальные долговременные результаты

Достаток определяли путем подробной оценки экономических ресурсов участника и включали финансовое и физическое благополучие, условия проживания, но исключали пенсию. Доход вычисляли как общий недельный чистый доход семьи из всех источников, включая работу, государственные пособия, пенсии и другие активы. Положительное субъективное благополучие оценивали по четырем пунктам CASP19, как подробно описано [19]. Депрессивные симптомы измеряли с помощью 8-балльной шкалы депрессии Центра эпидемиологических исследований, оценка  $\geq 4$  говорила о значительной симптоматике. Социальную изоляцию оценивали по показателю, относящемуся к степени общения с детьми, другими членами семьи и друзьями, а также участию в мероприятиях организаций и клубов. Количество близких отношений определяли по информации, сообщаемой участниками, а одиночество — по короткой 3-балльной форме пересмотрен-



**Рис. 2.** Связи между жизненными навыками и долговременными результатами, относящимися к здоровью и биологии, при единовременной оценке. Горизонтальная ось на каждом графике показывает количество жизненных навыков от низкого до 4 или 5. (A) Пропорция респондентов, оценивших свое здоровье как удовлетворительное или плохое. (B) Пропорция респондентов с одним или несколькими серьезными хроническими заболеваниями. (C) Пропорция респондентов со сниженной способностью к повседневной деятельности. (D) Средняя скорость ходьбы при стандартизованном тесте с ходьбой. (E) Пропорция респондентов, оценивших свое здоровье как удовлетворительное или плохое, с поправкой на содержание холестерина ЛПВП ниже критического порога. (F) Средние концентрации витамина D в плазме. (G) Пропорция респондентов с центральным ожирением (в брюшной полости). (H) Средняя концентрация С-реактивного белка в плазме. Во все значения вносили поправку на возраст, пол, профессию родителей, достижения в образовании и когнитивную функцию. Планки погрешностей означают стандартную ошибку среднего



**Рис. 3.** Связи между жизненными навыками и долговременными результатами, относящимися к психологическим и социальным показателям, здоровью и функциональным возможностям, при долговременной оценке. Горизонтальная ось в каждой группе показывает число жизненных навыков от низкого до 4 или 5 в исходный момент (2010 г.). (A) Средние оценки удовольствия от жизни в 2014 г. с поправкой на значения в 2010 г. (B) Пропорция индивидов с оценкой депрессивных симптомов  $\geq 4$  в 2014 г. с поправкой на значения в 2010 г. (C) Среднее количество близких отношений в 2014 г. с поправкой на количество в 2010 г. (D) Средняя степень одиночества в 2014 г. с поправкой на одиночество в 2010 г. (E) Пропорция респондентов, оценивших свое здоровье как удовлетворительное или плохое, с поправкой на этот показатель в 2010 г. (F) Пропорция респондентов с одним или несколькими развившимися серьезными хроническими заболеваниями между 2010 и 2014 г. (G) Пропорция респондентов, у которых ухудшилась способность к повседневной деятельности между 2010 и 2014 г. (H) Средняя скорость ходьбы по результатам стандартного теста с ходьбой в 2014 г. с поправкой на скорость ходьбы в 2010 г. Во все значения дополнительно вносили поправку на возраст, пол, профессию родителей, уровень образования и когнитивную функцию. Планки погрешностей означают стандартную ошибку среднего



ной шкалы оценки одиночества UCLA [31]. Помощь другим оценивали как меру социального поведения. Участников спрашивали, занимались ли они какой-либо волонтерской деятельностью, и тех, кто делал это не менее раза в месяц, относили к волонтерам.

### Здоровье, инвалидность и биомаркеры

Самостоятельная оценка здоровья производилась по 5-балльной шкале, и мы анализировали пропорцию индивидов с удовлетворительными/плохими оценками. Собирали информацию о шести хронических заболеваниях, диагностированных врачами (ишемическая болезнь сердца, инсульт, рак, диабет, хроническое заболевание легких и артрит). Участников спрашивали, есть ли у них затруднения в 6 видах повседневной деятельности (например, затруднения при принятии ванны или душа), продолжающиеся как минимум 6 месяцев. Скорость ходьбы оценивали с помощью двух тестов с ходьбой на 8 футов со стартом из положения стоя у респондентов от 60 лет и старше. Биомаркеры, относящиеся к состоянию здоровья, определяли во время отдельного визита медсестры на дом. Центральное ожирение измеряли по окружности талии, используя установленные граничные значения для каждого пола. Кровь анализировали на холестерин ЛПВП, витамин D (26-гидроксивитамин D в плазме) и С-реактивный белок.

### Статистический анализ

Пропорция респондентов, обладавших всеми пятью жизненными навыками, была маленькой (137, или 1,7%), поэтому мы объединили группы с 4 и 5 навыками в одну категорию, что дало всего 5 категорий. Мы использовали регрессию обычным методом наименьших квадратов для анализа связей между жизненными навыками и долговременными результатами с постоянным распределением, а бинарная логистическая регрессия использовалась для анализа категориальных долговременных результатов с использованием группы с низкими навыками в качестве стандартной категории. Все модели включали возраст, пол, профессию родителей, уровень образования и когнитивную функцию. Как и все долговременные исследования с участием групп людей из общей популяции, в исследовании ELSA участники выбывали, и их число в каждом периоде сбора данных уменьшалось, при этом вероятность выбывания более пожилых, менее финансово благополучных и менее образованных участников была выше [17]. Таким образом, мы использовали взвешенный анализ при оценке данных за период для поправки на вероятный отбор и различия в частоте неполучения данных, а также для приведения к распределению по полу и возрасту согласно Национальной переписи населения 2011 г.

### Литература

1. Gutman LM, Schoon I (2013) The Impact of Non-Cognitive Skills on Outcomes for Young People (Educ Endowment Fund Cabinet Office, London).
2. Heckman JJ, Stixrud J, Urzua S (2006) The effects of cognitive and noncognitive abilities on labor market outcomes and social behavior // *J Labor Econ* 24:411–482.
3. Putnam RD (2015) *Our Kids: The American Dream in Crisis* (Simon & Schuster, New York).
4. Bergeman CS, et al. (1993) Genetic and environmental effects on openness to experience, agreeableness, and conscientiousness: An adoption/twin study // *J Pers* 61: 159–179.
5. Belsky DW, et al. (2016) The genetics of success: How single-nucleotide polymorphisms associated with educational attainment relate to life-course development // *Psychol Sci* 27: 957–972.
6. Moffitt TE, et al. (2011) A gradient of childhood self-control predicts health, wealth, and public safety // *Proc Natl Acad Sci USA* 108:2693–2698.
7. Kautz T, Heckman JJ, Diris R, ter Weel B, Borghans L (2014) *Fostering and Measuring Skills: Improving cognitive and non-cognitive skills to promote lifetime success*. OECD Education Working Papers (Organ for Econ Co-operation Dev, Paris).
8. Heckman JJ, Mosso S (2014) The economics of human development and social mobility // *Annu Rev Econ* 6:689–733.
9. Hill PL, Turiano NA, Hurd MD, Mroczek DK, Roberts BW (2011) Conscientiousness and longevity: An examination of possible mediators // *Health Psychol* 30:536–541.
10. Rasmussen HN, Scheier MF, Greenhouse JB (2009) Optimism and physical health: A meta-analytic review // *Ann Behav Med* 37:239–256.
11. Roberts BW, Kuncel NR, Shiner R, Caspi A, Goldberg LR (2007) The power of personality: The comparative validity of personality traits, socioeconomic status, and cognitive ability for predicting important life outcomes // *Perspect Psychol Sci* 2: 313–345.
12. Bogg T, Roberts BW (2013) The case for conscientiousness: Evidence and implications for a personality trait marker of health and longevity // *Ann Behav Med* 45:278–288.
13. Steptoe A, Poole L (2016) *Control and stress. Stress: Concepts, Cognition, Emotion, and Behavior*, ed Fink G (Academic, London), pp 73–80.
14. Jokela M, et al. (2013) Personality and all-cause mortality: Individual-participant meta-analysis of 3,947 deaths in 76,150 adults // *Am J Epidemiol* 178:667–675.
15. Elliot AJ, Chapman BP (2016) Socioeconomic status, psychological resources, and inflammatory markers: Results from the MIDUS study // *Health Psychol* 35:1205–1213.
16. Matthews KA, Raikkonen K, Gallo L, Kuller LH (2008) Association between socioeconomic status and metabolic syndrome in women: Testing the reserve capacity model // *Health Psychol* 27:576–583.
17. Steptoe A, Breeze E, Banks J, Nazroo J (2013) Cohort profile: The English longitudinal study of ageing // *Int J Epidemiol* 42:1640–1648.
18. Steptoe A, Wardle J (2012) Enjoying life and living longer // *Arch Intern Med* 172: 273–275.
19. Zaninotto P, Wardle J, Steptoe A (2016) Sustained enjoyment of life and mortality at older ages: Analysis of the English Longitudinal Study of Ageing // *BMJ* 355: i6267.
20. DeSalvo KB, Bloser N, Reynolds K, He J, Muntner P (2006) Mortality prediction with a single general self-rated health question // *A meta-analysis*. *J Gen Intern Med* 21: 267–275.
21. Studenski S, et al. (2011) Gait speed and survival in older adults // *JAMA* 305:50–58.
22. Heckman JJ, Rubinstein Y (2001) The importance of non-cognitive skills: Lessons from the GED testing program // *Am Econ Rev* 91:145–149.
23. Israel S, et al. (2014) Translating personality psychology to help personalize preventive medicine for young adult patients // *J Pers Soc Psychol* 106:484–498.
24. Israel S, et al. (2014) Credit scores, cardiovascular disease risk, and human capital // *Natl Acad Sci USA* 111:17087–17092.
25. Matthews KA, Gallo LC (2011) Psychological perspectives on pathways linking socioeconomic status and physical health. *Annu Rev Psychol* 62:501–530.
26. Schollgen I, Huxhold O, Schüz B, Tesch-Römer C (2011) Resources for health: Differential effects of optimistic self-beliefs and social support according to socioeconomic status // *Health Psychol* 30:326–335.
27. Schaefer JD, et al. (2016) Early-life intelligence predicts midlife biological age // *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 71:968–977.
28. Deary IJ, Weiss A, Batty GD (2010) Intelligence and personality as predictors of illness and death: How researchers in differential psychology and chronic disease epidemiology are collaborating to understand and address health inequalities // *Psychol Sci Public Interest* 11:53–79.
29. Lachman ME, Weaver SL (1997) *Midlife Development Inventory (MDI) Personality Scales: Scale Construction and Scoring* (Brandeis Univ, Waltham, MA).
30. Marmot M, Banks J, Blundell R, Lessof C, Nazroo J, eds (2003) *Health, Wealth and Lifestyles of the Older Population in England* (Inst Fiscal Studies, London).
31. Hughes ME, Waite LJ, Hawkey LC, Cacioppo JT (2004) A short scale for measuring loneliness in large surveys: Results from two population-based studies // *Res Aging* 26: 655–672.

# Пищевые компоненты, модифицирующие функцию стареющего мозга: усиление формирования синапсов мозга путем введения уридина и других предшественников фосфатидов

*(реферативный перевод)*

**Источник:** Nutr Rev. 2010 December; 68 (Suppl 2): S88–101. doi: 10.1111/j. 1753–4887.2010.00344. x.

**Р. Дж. Вуртман<sup>1</sup>, М. Кансев<sup>2</sup>, Т. Сакамото<sup>3</sup> и И. Х. Юлус<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Массачусетский технологический институт, Кембридж, Массачусетс

<sup>2</sup> Медицинская школа Университета Улудага, Бурса, Турция

<sup>3</sup> Университет Кобе Гакуин, Кобе, Япония

<sup>4</sup> Медицинская школа Университета Аджибадем, Стамбул, Турция

Реферат подготовил И. Г. Козлов, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией экспериментальной и клинической фармакологии, профессор кафедры аллергологии и иммунологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, вице-президент Российского научного общества иммунологов.

**Резюме.** Для синтеза фосфатидов (липиды, необходимые для формирования цитоплазматических мембран нейронов) в головном мозге необходимо присутствие в крови трех соединений: докозагексаеновой кислоты (ДГК), уридина и холина. Введение этих предшественников фосфатидов экспериментальным животным повышает содержание фосфатидов и синаптических белков в головном мозге в целом и в пересчете на одну клетку, а также увеличивает количество дендритных шипиков на нейронах гиппокампа. Воспроизвести эти эффекты ДГК с помощью арахидоновой кислоты (АК) не удалось. Если сходное повышение происходит также в головном мозге человека, возможно, прием этих соединений будет полезен при заболеваниях, сопровождающихся снижением числа синапсов в головном мозге, таких как болезнь Альцгеймера.

## **ВВЕДЕНИЕ**

Предположительно, вся информация, поступающая в мозг и покидающая его, опосредована нейромедиаторами, высвобождающимися в синапсы и в последующем связывающимися с постсинаптическими рецепторами. При болезнях пожилого возраста, таких как болезнь Альцгеймера, снижается число синапсов и, следовательно, нарушаются когнитив-

ные способности [1, 2] в конечном итоге страдает большинство функций мозга.

Ни одна из имеющихся стратегий лечения не увеличивает число синапсов в головном мозге здоровых людей и пациентов с болезнью Альцгеймера. Препараты, доступные в настоящее время для лечения болезни Альцгеймера, действуют за счет усиления (ингибиторы ацетилхолинэстеразы) или модуляции

(антагонисты глутамина) действия конкретных нейромедиаторов. Эти препараты обладают лишь незначительным и временным терапевтическим эффектом и, по-видимому, не помогают замедлить потерю синапсов или ускорить образование новых синапсов, которое могло бы компенсировать эту потерю. Обычно считается, что снижение числа синапсов обусловлено локальным токсическим действием эндогенного пептида А-бета или его агрегатов [3, 4] на сами синапсы или их анатомические предшественники — дендритные шипики [3]. На протяжении нескольких десятилетий исследователи активно искали способы лечения, позволяющие блокировать формирование А-бета, агрегацию или токсические эффекты либо, возможно, удалять А-бета с помощью моноклональных антител, однако результаты часто оказывались разочаровывающими. Пока не получено твердых доказательств, что это способно замедлить течение болезни Альцгеймера или обратить синаптические и когнитивные нарушения.

Так как синапсы образованы мембраной конкретного типа, «синаптической мембраной», главным образом состоящей из фосфатидов (класс липидов) и определенного набора белков, стратегия повышения их количества в мозге должна включать поддержание в организме высокого уровня веществ, усиливающих формирование липидных и белковых компонентов. Последние исследования показали, что одновременное введение животным трех предшественников фосфатидов (уридина, холина и омега-3 жирных кислот) может повышать количество фосфатидов и синаптических белков в головном мозге, а также усиливать рост нейритов и формирование дендритных шипиков [5]. Кроме того, введение этих предшественников улучшает когнитивную функцию и высвобождение некоторых нейромедиаторов в головном мозге животных. Также введение предшественников фосфатидов (в составе поддерживающего питания) пациентам с легкой степенью болезни Альцгеймера значительно улучшило когнитивную функцию в начальном крупномасштабном (212 пациентов) клиническом исследовании [6].

## **ПРЕДШЕСТВЕННИКИ ФОСФАТИДОВ И ОБРАЗОВАНИЕ СИНАПСОВ**

У животных, получавших уридин, холин и омега-3 жирную кислоту ДГК на протяжении нескольких недель, значительно усиливалось образование клеточных мембран [7] как в головном мозге в целом, так и в пересчете на одну клетку мозга. Кроме того, в головном мозге также наблюдались параллельные изменения в содержании белков, связанных с пре- и постсинаптическими мембранами [7]. Биохимические механизмы, лежащие в основе этих эффектов,

обусловлены необычными кинетическими свойствами ферментов цикла Кеннеди, в котором образуются фосфатиды. За счет этих свойств относительно малое повышение количества доступного уридина может ускорить выработку уридинтрифосфата (УТФ) и цитидинтрифосфата (ЦТФ). Незначительное возрастание уровня ДГК повышает количество молекул диацилглицерина, а холина — повышает количество фосфохолина в головном мозге.

Так как субстраты ферментов цикла Кеннеди часто являются пищевыми компонентами, их поступление с пищей может иметь большое значение для состава и функции головного мозга. Например, скорость синтеза и высвобождения моноаминовых нейромедиаторов серотонина [8–10], ацетилхолина [11], гистамина [12] и дофамина [13] можно повысить, увеличив концентрацию в мозге их предшественников, поступающих с пищей, в частности триптофана, холина, гистидина и тирозина соответственно. Введение с пищей животным трех упомянутых выше предшественников фосфатидов повышает содержание в мозге их конечного продукта, фосфатидилхолина (ФХ), а также других основных фосфатидов мембран. Таким образом, питание может влиять на концентрации фосфатидов в мозге, количество синаптических мембран и в конечном итоге на количество синапсов.

Синапсы состоят из пресинаптических окончаний, берущих начало в аксоне, синаптической щели и постсинаптической мембраны, обычно на дендрите или теле клетки. В пресинаптических окончаниях синтезируется нейромедиатор, который обычно запасается там же и высвобождается из синаптических пузырьков при деполяризации. Место такого высвобождения, синаптическая щель, представляет собой заполненное жидкостью пространство между двумя нейронами. Затем нейромедиатор после взаимодействия с постсинаптической мембраной инактивируется либо за счет ферментативного расщепления (например, ацетилхолин расщепляется ацетилхолинэстеразой), либо за счет обратного захвата нейроном, из которого он происходит. Постсинаптическая мембрана содержит рецепторы, с которыми может связываться нейромедиатор, и дополнительные белковые молекулы, преобразующиеся вследствие активации рецепторов и выполняющие определенные функции (например, «поддерживающие» молекулы, такие как PSD-95; ферменты, такие как аденилатциклаза). Пре- и постсинаптические мембраны содержат сходные липиды — в основном фосфолипиды и холестерин; однако мембраны отличаются друг от друга и от других мембран головного мозга высокой концентрацией полиненасыщенных омега-3 жирных кислот в составе фосфатидов.

Постсинаптические мембраны, на которые действует глутамат, самый распространенный нейромедиатор головного мозга, часто содержат характерные плотные участки, в каждом из которых находится большое количество разных белков, инициирующих дальнейшую передачу биологических сигналов. Такая передача осуществляется за счет открытия и закрытия белковых каналов в мембранах, что позволяет определенным ионам, влияющим на потенциал клетки, входить в нее или покидать ее.

Формирование новых синапсов, например, между нейронами гиппокампа, использующими глутамат в качестве нейромедиатора, обычно инициируется сближением пресинаптического элемента — концевой утолщения, и постсинаптического дендритного шипика [14]. Было показано, что дендритные шипики играют важную роль для синаптической передачи в гиппокампе [15]. Также известно, что дендритные шипики особенно уязвимы при болезни Альцгеймера [3]. У трансгенных мышей с чрезмерной выработкой А-бета число дендритных шипиков и синапсов снижено за счет локальных амилоидных бляшек [3], таким образом, когнитивные функции нарушаются на ранней стадии заболевания, прежде чем станет очевидна гибель нейронов.

Количественно оценить влияние каких-либо нейротоксических биохимических веществ на число синапсов пока не представляется возможным. Оценку изменений в числе синапсов обычно приходится экстраполировать из суррогатных показателей, например числа дендритных шипиков, или концентрации синаптических белков либо поведения, в котором участвуют конкретные нейроны. Полагают, что из этих суррогатных показателей число дендритных шипиков лучше всего коррелирует с фактическим числом синапсов, так как до 90% дендритных шипиков в конечном итоге входит в состав синапса [14–23].

Хотя большинство синапсов головного мозга формируется во время пре- и раннего постнатального развития, срок жизни каждого из них составляет от нескольких дней до нескольких месяцев, таким образом, они должны периодически обновляться на протяжении жизни индивида [24]. Вероятно, такая постоянная потребность в обновлении имеет основное значение для пластичности головного мозга и способности индивида к обучению, так как позволяет связывать конкретные, возможно, новообразованные синапсы со свежезаученным материалом [19, 25]. На ранней стадии развития организма образование большинства синапсов происходит независимо от деполяризации нейронов и высвобождения медиаторов [26, 27]. Однако во взрослом возрасте скорость, с которой образуются новые си-

напсы, и конфигурация соединений новых синапсов в значительной степени определяется активностью нейронов. Благодаря этому очень активные синапсы способствуют формированию дополнительных синапсов [19]. Образование синапсов можно усилить активацией конкретных нейронных генов, например факторов транскрипции, таких как CREB (белок, связывающийся с цАМФ-отвечающим элементом), что усиливает формирование синапсов [28–30], или MEK2, что ограничивает потенциально избыточное формирование новых синапсов [19, 31]. Показано, в нейронах, сформировавшихся из стволовых клеток в гиппокампе взрослых мышей и образующих начальные синаптические контакты [23], новые синапсы начинают образовываться, когда дендритный шипик одного нейрона приходит в контакт с пресинаптическим утолщением другого. Так как скорость образования синапсов зависит от количества доступных дендритных шипиков, обогащенное предшественниками фосфатидов питание, такое как описанное здесь, повышающее число дендритных шипиков, может способствовать образованию синапсов.

## **ВЛИЯНИЕ УРИДИНА, ХОЛИНА И ОМЕГА-3 ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА ФОРМИРОВАНИЕ СИНАПТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ И ОБРАЗОВАНИЕ СИНАПСОВ**

Все клетки используют ДГК и другие жирные кислоты, а также холин и уридин, как предшественники для образования фосфатидилхолина (ФХ) и других фосфолипидных субъединиц, составляющих основные компоненты мембран. В головном мозге ФХ синтезируется из этих предшественников в цикле ЦДФ-холина или «цикле Кеннеди» [32]. Фосфатид фосфатидилэтанолламин (ФЭ) также синтезируется в цикле Кеннеди с использованием этаноламина вместо холина, а фосфатидилсерин (ФС), третий основной структурный фосфатид, образуется путем замены молекулы серина на холин в ФХ или этаноламин в ФЭ. Цикл ЦДФ-холина включает три последовательные ферментативные реакции. В первой, катализируемой холинкиназой (ХК), на холин от АТФ переносится монофосфат с образованием фосфохолина. Вторая катализируется фосфохолинцитидилтрансферазой (ЦТ), которая переносит второй фосфат от ЦТФ на фосфохолин с образованием цитидин-5'-дифосфохолина (также известен как ЦДФ-холин или цитихолин). Большая часть ЦТФ, используемая в головном мозге человека для этой реакции, образуется из циркулирующего уридина [33]. В третьей и последней реакции, катализируемой ЦДФ-холин: 1,2-диацилглицерин холинфосфотрансферазой (ЦФТ), ЦДФ-холин связывается с диацилглицерином (ДАГ), образуя ФХ [34]. Мозг должен получать все три предшественника полностью



или большей частью из крови, и поскольку ферменты, синтезирующие ФХ, обладают низким сродством к этим субстратам, концентрация их в крови может влиять на общую скорость синтеза ФХ [7, 35].

Действительно, если давать грызунам стандартный рацион с добавкой холина и уридина (в форме УМФ), а также ДГК через зонд, синтез ФХ в мозге быстро усиливается [7, 43], и абсолютное количество ФХ на клетку (т. е. ДНК) или на 1 мг белка значительно возрастает [7] (табл. 1). Такая терапия повышает и количество всех остальных основных фосфатидов мембраны, а также определенных белков, содержащихся в пресинаптических и постсинаптических мембранах (например, синапсина-1, PSD-95 и синтаксина-3 [45], табл. 2). Вероятно, такие изменения синтеза синаптических белков опосредованы дополнительным механизмом — активацией рецепторов P2Y уридином или уридин-содержащими нуклеотидами [47].

### Источники уридина в плазме и головном мозге

Данных о том, содержат ли пищевые продукты, кроме молока, достаточное количество свободного уридина или содержащих его нуклеотидов, а также о том, способно ли употребление каких-либо натуральных продуктов взрослыми значительно повысить содержание уридина в плазме, немного. Пиримидины, так же как пурины, являются составляющими нуклеиновых кислот, в частности рибонуклеиновой кислоты (РНК), содержащей уридин и цитидин, и дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), содержащей цитидин. Так как РНК и ДНК входят в состав всех клеток, любые пищевые продукты, содержащие клетки (например, мясо, птица, рыба, овощи, фрукты и т. п.), являются, по крайней мере теоретически, хорошим источником нуклеиновых кислот и, возможно, также пиримидинов в плазме. Данные исследований *in vitro* дают основания полагать, что после ферментативного расщепления пищевых нуклеиновых кислот пиримидиновые соединения всасываются в кровь из кишечника, однако ни одно исследование *in vivo* не показало фактического повышения концентрации уридина в плазме у взрослых после употребления РНК- или ДНК-содержащих продуктов. Исследования *in vitro* показали, что нуклеиновые кислоты в составе пищевых продуктов или грудного молока расщепляются на пуриновые и пиримидиновые нуклеотиды, нуклеозиды и свободные основания [54, 55]. *In vitro* РНК расщепляется рибонуклеазами с образованием уридиновых нуклеотидов, которые могут далее гидролизироваться в слизистой оболочке кишечника до уридина под действием фосфатаз [56].

Уридин содержится в грудном молоке, а также является компонентом РНК, нуклеотидов (5'-УМФ) и соединений нуклеотидов (УДФ-глюкоза, УДФ-галак-

тоза) [57, 58]. Общее содержание доступного уридина в объединенных пробах молока 100 европейских женщин, определенное методом, имитирующим пеперваривание *in vivo* [57] (т. е. путем ферментативного расщепления нуклеиновых кислот, нуклеотидов и соединений нуклеотидов), составило 32, 48 и 47 мкМ соответственно у матерей 2–10-дневных, 1-месячных и 3-месячных детей. Содержание доступного цитидина в тех же пробах молока составило 86, 102 и 96 мкМ [57]. Искусственные смеси для младенцев также стандартно дополняют уридин- и цитидинмонофосфатом.

Уридин переносится через эпителий слизистой оболочки кишечника в исходном виде [59, 60] либо в форме урацила, свободного основания. В тонком кишечнике крыс цитидин, полученный из РНК или ДНК, частично дезаминируется до уридина [54]. У людей такое дезаминирование в слизистой оболочке кишечника и печени, вероятно, намного сильнее, чем у крыс, так как цитидин, введенный экзогенно, почти не обнаруживается в плазме человека [33]. Транспорт пиримидиновых нуклеозидов и оснований через тонкий кишечник опосредуется натрий-зависимыми концентрирующими транспортерами нуклеозидов CNT1 и CNT2 [61]. После всасывания в кишечнике уридин и урацил переносятся в печень по воротной вене. У крыс печень, вероятно, является основным органом, модулирующим концентрации уридина в плазме: более 90% уридина, поступающего в печень по воротной вене, подвергается пресистемному метаболизму [62]. Кроме того, концентрация уридина в плазме крови вен печени ( $1,32 \pm 0,45$  мкМ) немного выше, чем в воротной вене ( $1,03 \pm 0,3$  мкМ) или артериальной крови ( $1,06 \pm 0,2$  мкМ). Это указывает, что некоторое количество уридина в венозной крови печени образуется за счет синтеза *de novo*.

Уридин и цитидин транспортируются через клеточные мембраны во всех тканях [63] с участием двух семейств белков-транспортеров: независимых от  $\text{Na}^+$  равновесных транспортеров с низким сродством (ENT1 и ENT2; семейство SLC29) и зависимых от  $\text{Na}^+$  концентрирующих транспортеров с высоким сродством (семейство CNT1, CNT2 и CNT3; семейство SLC28). В головном мозге ENT опосредуют захват пиримидинов ГЭБ только при экспериментальном повышении концентрации, тогда как CNT2, вероятно, опосредуют транспорт уридина через ГЭБ в физиологических условиях.

Уридин и цитидин фосфорилируются с образованием соответствующих нуклеотидов под действием различных киназ. Существуют ферменты, катализирующие взаимные превращения уридина и цитидина и их соответствующих фосфорилированных форм [71]. Все эти ферменты не насыщены соответствующими нуклеозидными или нуклеотидными субстратами в головном мозге и других тканях. Следовательно,

синтез УТФ и ЦТФ и последующая трансформация их в ФХ и ФЭ в головном мозге по пути Кеннеди зависит от доступности их предшественников. Действительно, повышение поступления уридина или цитидина в нейроны *in vitro* [47, 74, 75] или *in vivo* [43] усиливает фосфорилирование уридина и цитидина, повышает количество УТФ, ЦТФ и ЦДФ-холина.

Концентрации в головном мозге уридин-содержащих соединений после введения уридина исследовали у песчанок, которым давали однократную дозу УМФ (1 ммоль/кг) [43] через зонд и умерщвляли в период от 5 минут до 8 часов после этого. Через 30 минут после введения через зонд концентрации уридина в плазме увеличивались с  $6,6 \pm 0,58$  до  $32,7 \pm 1,85$  мкМ ( $p < 0,001$ ), а содержание его в головном мозге — с  $22,6 \pm 2,9$  до  $89,1 \pm 8,82$  пмоль/мг ткани ( $p < 0,001$ ). УМФ также значительно повышал концентрации цитидина в плазме и головном мозге песчанок [33]. Содержание УТФ, ЦТФ и ЦДФ-холина возвращались к исходному уровню через 20 и 50 минут. Эти результаты показывают, что прием внутрь УМФ (источника уридина) усиливает синтез ЦДФ-холина (непосредственного предшественника ФХ) в головном мозге песчанок, однако повышение содержания нуклеотидов или ЦДФ-холина кратковременное и исчезает задолго до обнаружимого увеличения количества фосфатидов в головном мозге.

#### Источники холина в плазме и головном мозге

Холин присутствует в плазме в форме свободного основания [76, 77]; в виде составляющей фосфолипидов (включая ФХ, сфингомиелин — СМ, лизо-ФХ, содержащие холин плазмалогены) и фактора активации тромбоцитов (ФАТ), а также в форме водорастворимых метаболитов ФХ (главным образом фосфохолина и глицерофосфохолина) [78]. Свободный холин обнаруживается и в других биологических жидкостях [79], а также накапливается в эритроцитах. Холин плазмы происходит из трех основных источников: (1) пищевого холина, потребляемого в форме свободного основания или в составе фосфолипидов; (2) эндогенно синтезируемого холина, главным образом в печени; (3) холина, высвобождаемого из фосфатидов мембраны клеток. Холин содержится во многих пищевых продуктах [79] (см. <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/Choline/Choline.html>), а также в грудном молоке и искусственных смесях для младенцев [80], главным образом в форме свободных молекул или в составе фосфатидов. Его концентрация в плазме может быстро повыситься в несколько раз после употребления богатых холином продуктов. Например, употребление омлета из 5 яиц (содержащего примерно 1,3 г холина) повышает концентрацию холина в плазме у человека с 9,8

до 36,6 мкМ в течение 4 часов. Голодание уменьшает концентрацию холина в плазме с 9,5 до 7,8 мкМ за несколько дней. Сходным образом удаление из рациона на 17–19 дней всех содержащих холин пищевых продуктов постепенно снижает концентрацию холина в плазме у людей с 10,6 до 8,4 мкМ [81].

Пищевой ФХ деацилируется в кишечнике с образованием лизо-ФХ. Примерно половина этого продукта далее расщепляется до свободного холина в кишечнике или печени. Оставшееся реагирует с регенерацией ФХ [82], который затем всасывается в лимфу [83]. Пищевой холин или холин, секретирующийся в кишечник, может расщепляться кишечными бактериями с образованием триметиламина и родственных аминов. Этот процесс ответственен за «рыбный запах», который иногда ощущается от людей, принимающих большие дозы холиновых добавок. Большая часть пищевого холина, достигающая печени через систему воротной вены, разрушается окислением до бетаина, при этом в конечном итоге образуются метильные группы, которые могут использоваться для регенерации S-аденозилметионина (SAM) из гомоцистеина. Оставшееся попадает в кровь. В 1998 г. Комиссия по пище и питанию (FNB) Института медицины США установила стандартное количество холина, поступающее с пищей [81, 84]. Так как, по мнению FNB, существующие научные доказательства не позволяют вычислить рекомендованную суточную дозу (РСД) холина, вместо этого Комиссия установила адекватную суточную дозу (АД) и верхний суточный предел (ВП), который не следует превышать. Основными критериями для определения АД и ВП были соответственно количество холина, необходимое для профилактики повреждения печени, и количество поступающего холина, связанное с наиболее ощутимым нежелательным явлением, т. е. гипотензией [84]. Подробнее справочные данные о потреблении и содержании холина в различных пищевых продуктах см. на официальных сайтах Института медицины (<http://www.nap.edu/catalog/6015.html#toc>) и USDA (<http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/Choline/Choline.html>).

Эндогенный холин синтезируется главным образом в печени, но также в небольшой степени в головном мозге [85–87], через образование ФХ с использованием реакций метилирования, которые катализируются двумя ферментами: фосфатидилэтанолламин-N-трансферазой, (PEMT1; EC: 2.1.1.17) и фосфатидил-N-метилэтанолламин-N-метилтрансферазой (PEMT2; EC: 2.1.1.71). Биосинтез ФХ и, следовательно, эндогенного холина в печени снижается у животных, получающих недостаточно витаминов, необходимых для образования метильной группы, т. е.  $B_6$ ,  $B_{12}$  и фолата. Это служит основанием для введения дополнительных количеств этих витаминов пациентам, полу-

чающим уридин, ДГК и холин, чтобы способствовать образованию мембранных фосфатидов.

Свободный холин высвобождается из ФХ под действием фосфолипаз. Фосфолипаза D (ФЛD) непосредственно расщепляет связь холин-фосфат с образованием холина и фосфатидной кислоты. Фосфолипаза A2 (ФЛА2) воздействует на связь между жирной кислотой и гидроксильной группой ФХ с образованием жирной кислоты (часто арахидоновой кислоты [АК] или ДГК) и лизо-ФХ, который далее метаболизируется до холина под действием фосфодиэстеразы или превращается в глицерофосфохолин (ГФХ). ГФХ затем расщепляется до холина под действием фосфатазы. Фосфолипаза C (ФЛC) воздействует на связь между фосфатом и гидроксильной группой ФХ с образованием ДАГ и фосфохолина. Далее фосфохолин может метаболизироваться до свободного холина под действием фосфатазы. По оценкам, в среднем около 15% свободного холина, попадающего в кровь человека, образуется при эндогенном синтезе, а оставшееся поступает из пищи [89]. В связи с этим острое или хроническое заболевание печени или недостаточность метионина, фолиевой кислоты или витамина B<sub>12</sub> может снизить концентрацию холина в плазме за счет нарушения синтеза ФХ в печени.

Большая часть холина в организме содержится в клеточных мембранах, главным образом в форме ФХ и СМ. Разумеется, мембраны содержат и фосфатиды ФС, ФЭ и фосфатидилинозит (ФИ), а также специфические белки, холестерин и различные второстепенные липиды. Количество холина, присутствующего в головном мозге в форме ФХ (2–2,5 ммоль/г) или СМ (0,25 ммоль/г), на несколько порядков выше, чем свободного холина (30–60 мкМ).

Так как холин высокополярен, обычно считалось, что он не может проникать из плазмы в головной мозг. И, поскольку также полагали, что клетки мозга неспособны синтезировать холин *de novo*, способность холинергических нейронов к поддержанию внутриклеточных концентраций холина, необходимых для синтеза ацетилхолина (АХ), обычно приписывали либо крайне эффективному механизму обратного захвата для повторного использования холина, образовавшегося при гидролизе АХ, либо захвату мозгом ФХ или лизо-ФХ из циркулирующей крови. Сейчас уже не считается, что концентрация холина в головном мозге поддерживается исключительно за счет циркулирующих фосфатидов или захвата свободного холина из синапсов. Было обнаружено, что молекулы холина (но не ФХ или лизо-ФХ) легко проникают через ГЭБ [91,92] и клетки мозга действительно синтезируют холин *de novo* [85]. В нейронах мозга наблюдаются физиологические колебания концентрации холина, однако они обусловлены в ос-

новном изменениями концентрации холина в плазме после употребления богатой холином пищи [77] или метаболизмом холина. Известно четыре источника молекул свободного холина в мозге: захват из плазмы, высвобождение из ФХ в мембранах мозга, захват из синаптической щели после гидролиза АХ, высвободившегося из холинергического окончания и, возможно, в незначительной степени, расщепление вновь синтезированного ФХ, образовавшегося в результате метилирования ФЭ.

Поступление циркулирующего холина в головной мозг возможно двумя путями: небольшие количества поступают из крови в спинномозговую жидкость под действием специального транспортного белка (ОСТ2), присутствующего в клеточной выстилке хороидного сплетения [93]. Однако гораздо больше холина диффундирует в обоих направлениях [92] между кровью и внеклеточной жидкостью головного мозга за счет облегченной диффузии. Этот процесс регулируется другим транспортным белком (RBE4), находящимся в эндотелиальных клетках, выстилающих капилляры мозга [92–94]. Холин может проходить барьеры в любом направлении в зависимости от градиента концентраций в крови и головном мозге [96]. Если концентрация холина повышена в результате употребления богатой холином пищи, отмечается тенденция к поступлению холина в мозг, однако при низкой концентрации в плазме он перемещается в противоположном направлении. По оценкам, концентрация холина (в плазме крыс), необходимая для перемещения холина преимущественно из крови в мозг, составляет примерно 15 мкМ. Если концентрация ниже, предполагается, что холин в целом перемещается из головного мозга в кровь [96]. После поступления холина из крови во внеклеточную жидкость мозга он может захватываться всеми клетками благодаря действию транспортного белка с низким сродством либо поступать в холинергические нервные окончания под действием захватывающего белка с высоким сродством. Процесс с высоким сродством, в отличие от проникновения холина через ГЭБ, зависит от энергии и натрия.

Холин в составе мембранного ФХ может высвободиться под действием фосфолипаз, описанных выше. В головном мозге активация каждой фосфолипазы регулируется в узких пределах и в целом инициируется взаимодействием нейромедиатора или другого биологического сигнала с рецептором, связанным с G-белком. Например, ФЛC и ФЛD активируются при присоединении АХ к мускариновым рецепторам M1 или M3. Также можно усилить высвобождение холина из ФХ и снизить его повторное встраивание в ФХ за счет постоянной деполяризации нейронов [97]. Процесс, когда некоторое количество холина направ-

ляется на синтез АХ, называется «самоканнибализмом» [11, 98]. Самоканнибализм может за счет снижения количества молекул фосфатидов и, следовательно, мембран нейронов лежать в основе особенной уязвимости холинергических нейронов при определенных заболеваниях. Его можно блокировать, предоставив головному мозгу дополнительный холин. Ацетилхолин, высвобождающийся в синапсы, очень быстро гидролизуется до свободного холина и ацетата под действием ацетилхолинэстераз (ЕС 3.1.1.7; АХЭ). Большая часть свободного холина, высвободившаяся за счет гидролиза АХ, снова поступает в это же нервное окончание под действием транспортера холина с высоким сродством, а затем реагируется с образованием АХ либо фосфорилируется и в конечном итоге превращается в мембранный ФХ.

### ДГК и ЭПК в плазме и головном мозге

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) ДГК (22: 6n-3) и ЭПК (20: 5n-3), а также омега-6 ПНЖК АК (22: 4n-6) представляют собой длинноцепочечные производные  $\alpha$ -линоленовой (АЛК; 18: 3n-3) или линолевой кислоты (ЛК; 18: 2n-6) соответственно. АЛК и ЛК — незаменимые пищевые компоненты для позвоночных, поскольку эти животные не могут синтезировать их или их полиненасыщенные продукты. Хотя ДГК и ЭПК, как и АК, могут образовываться в организме человека, это образование происходит медленно, так как примерно 75% доступной АЛК перенаправляется на  $\beta$ -окисление. Кроме того, имеющиеся в продаже масла, служащие источником пищевой АЛК, такие как сафлоровое, подсолнечное и кукурузное, также содержат в высокой концентрации и ЛК, что приводит к непропорционально высоким количествам АК, ингибирующим фермент дельта-6-десатуразу, превращающую ЛК в АК. Поэтому дополнительные количества ЭПК и ДГК должны поступать с пищей, в частности жирной рыбой или продуктами с добавлением дезодорированных масел, богатых омега-3 ПНЖК. Ни один из регулирующих органов не установил требования к содержанию в рационе ДГК [99]. Для снижения концентрации триглицеридов в плазме при сахарном диабете применяют дозы до 3 г в день. Попадание циркулирующих ПНЖК в головной мозг и его клетки происходит за счет простой диффузии [100] и транспорта, опосредованного белками [101, 102]. Затем ДГК, ЭПК и АК переносятся из внеклеточной жидкости в клетки мозга, трансформируются до соответствующих СоА (например, доказогексаноил-СоА, эйкозапентаноил-СоА, арахидоноил-СоА) и ацилируются с образованием ДАГ [103] для включения в фосфатиды.

Введенная экзогенная АК, как и ДГК, предпочтительно включается в фосфатиды мозга [109] и неко-

торые другие липиды, например плазмалогены. АК имеет ряд общих нейрохимических эффектов с ДГК, например способность активировать синтаксин-3 [45], а также обладает другими важными функциями, в частности является предшественником простагландинов. Однако в отличие от ДГК, АК после назначения внутрь лабораторным грызунам без уридина и холина не способствует синтезу синаптических мембран [46] или образованию дендритных шипиков [48]. АК широко распространена в головном мозге и особенно представлена в ФИ и ФХ. ДГК концентрируется в синаптических областях серого вещества [110] и особенно представлена в ФЭ и ФС [111]. В противоположность этому ЭПК обнаруживается только в следовых количествах в фосфатидах мозга, главным образом в ФИ. В литературе не описано значительных различий в пропорциях омега-3 и омега-6 ПНЖК, поступающих в кровь после всасывания в кишечнике, а также в скоростях встраивания радиоактивно меченых циркулирующих ДГК и АК в фосфолипиды мозга [109, 112].

### Рецепторы P2Y в качестве посредников действия уридина

Каким образом экзогенный уридин — предшественник цитидиновых соединений, использующихся при синтезе ФХ и других клеточных липидов, — повышает количество клеточных белков, в частности различных пре- и постсинаптических нейронных белков? Вероятнее всего, по второму механизму, при котором уридин и его фосфорилированные продукты действуют как лиганды для рецепторов P2Y, которые затем могут активировать синтез белков и нормальную дифференцировку нейронов. Внеклеточные нуклеотиды могут служить лигандами для различных ионотропных P2X и метаболотропных P2Y рецепторов. Рецепторы P2X распознают адениновые нуклеотиды, тогда как P2Y могут распознавать и адениновые и уридиновые нуклеотиды. Члены семейства P2Y — рецепторы, связанные с G-белком, широко распространены в организме, в том числе головном мозге [113]. У человека в настоящее время клонировано и описано восемь P2Y рецепторов (P2Y1, 2, 4, 6, 11, 12, 13, 14) [113]. Рецепторы P2Y, распознающие адениновые, но не уридиновые нуклеотиды (подтипы P2Y1, P2Y11, P2Y12 и P2Y13), существуют преимущественно за пределами мозга. И наоборот, рецепторы P2Y2 часто встречаются в головном мозге и активируются УТФ или АТФ; рецепторы P2Y4 активируются УТФ, а P2Y6 — УДФ. Их активация за счет соединения с ФЛС повышает внутриклеточную концентрацию ДАГ, IP3 и кальция [114].

Уридиновые нуклеотиды регулируют рост нейритов, а также дифференцировку и функцию нейронов



за счет стимуляции рецепторов P2Y [115], что было показано в основном *in vitro* [47, 116]. УТФ усиливает рост нейритов в клетках ФХ-12 после стимуляции фактором роста нервной ткани [47], а также экспрессию белков нейрофиламентов и синаптических белков (например, PSD-95). Эти эффекты блокируются антагонистами рецептора P2Y или апиразой — препаратом, расщепляющим внеклеточные нуклеотиды [47]. Такое действие, опосредованное рецептором P2Y, может служить аргументом в пользу возможного применения агонистов P2Y для лечения болезни Альцгеймера, в частности в связи с известной избирательной недостаточностью рецепторов P2Y2 в темной коре головного мозга у больных с данным заболеванием [117].

### **ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ПРЕДШЕСТВЕННИКАМИ ФОСФАТИДОВ НА РОСТ НЕЙРИТОВ И ФОРМИРОВАНИЕ ДЕНДРИТНЫХ ШИПИКОВ**

Как обсуждалось выше, формирование новых синапсов в головном мозге в общем происходит за счет взаимодействия высокодифференцированных отростков — дендритных шипиков, которые образуются постсинаптическим нейроном, с концевым утолщением пресинаптического нейрона. Число дендритных шипиков в равновесном состоянии в области мозга зависит от генетических факторов, а также частоты, с которой нейрон деполяризуется или стимулируется при синаптической передаче. Кроме того, оно повышается в гиппокампе животных, получающих смесь уридин-ДГК-холин или, в меньшей степени, только ДГК. Кроме того, уридин [47], ДГК [45] и холин [118] сами по себе могут увеличивать число нейритов, проецирующихся из клеток ФХ-12. АК (омега-6 ПНЖК) не могут усилить образование дендритных шипиков *in vivo*, [48] но стимулируют рост нейритов [45].

#### **Уридин и формирование нейритов клетками ФХ-12**

Клетки ФХ-12, дифференцирующиеся под действием фактора роста нервов, подвергали воздействию разных концентраций уридина и измеряли количество образовавшихся нейритов [47]. Через 4 дня уридин значительно и в зависимости от дозы увеличивал количество нейритов на клетку, чего не наблюдалось через 2 дня. Это повышение сопровождалось усилением ветвления нейритов и содержания специфических белков — нейрофиламента-M и нейрофиламента-70. Терапия уридином также повышала содержание ЦТФ и УТФ внутри клеток. Это дает основания предполагать, что она усиливает выход нейритов за счет стимуляции синтеза ФХ

и активации рецепторов P2Y2. Повышение выхода нейритов можно было индуцировать воздействием УДФ на клетки и блокировать различными препаратами — антагонистами рецепторов P2Y. Обработка клеток уридином или УТФ усиливала накопление в них инозитфосфатов, и этот эффект также блокировался ППАДС. Кроме того, расщепление нуклеотидов апиразой блокировало стимулирующее действие уридина на нейритогенез.

Как обсуждалось выше, зрелые дендритные шипики формируют возбуждающие глутаминергические синапсы. Их число в конкретных областях мозга значительно коррелирует с количеством синапсов, и предполагают [23], что «более 90% возбуждающих синапсов формируется на дендритных шипиках». Это дает основания полагать, что процессы, повреждающие шипики (например, бета-амилоид, амилоидные бляшки [3, 119, 120]) или повышающие количество шипиков (терапия уридином, ДГК и холином [48]), должны привести к параллельному изменению числа синапсов.

Влияние введения предшественников фосфатидов ДГК (300 мг/кг) и уридина (в форме УМФ, 0,5%) на количество дендритных шипиков (в пирамидных нейронах гиппокампа CA1) исследовали на взрослых песчанках, получавших добавки ежедневно в течение 1–4 недель. Животные получали одно или оба соединения, а также холин [48]. ДГК сама по себе вызывала дозозависимое повышение плотности шипиков, сопровождающееся параллельным увеличением содержания мембранных фосфатидов и специфических пре- и постсинаптических белков. Этот эффект удваивался, если животные также получали уридин (УМФ). В противоположность этому введение омега-6 ПНЖК АК с уридином или без не влияло на плотность шипиков или концентрацию фосфатидов и синаптических белков. Сообщается, что введение ДГК способствует когнитивной функции, и всё же ее влияние на передачу нервных импульсов неясно. Возможно, влияние на когнитивную функцию частично опосредуется повышением количества дендритных шипиков или синапсов.

Сходные исследования проводились на беременных крысах и их потомстве [123]. Самки получали УМФ, ДГК или оба соединения в течение 10 дней до родов и 21 день во время лактации. К 21 дню было обнаружено значительное повышение количества мембранных фосфатидов, различных пре- и постсинаптических белков (синапсин-1, mGluR1 и PSD 95) и плотности дендритных шипиков гиппокампа в головном мозге детенышей. Возможно, введение предшественников фосфатидов кормящим матерям или младенцам могло бы быть полезно для лечения нарушений развития, характеризующихся недостаточностью синапсов.

## ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ФОСФАТИДОВ

Потребление крысами корма, содержащего уридин (в форме УМФ) и холин, может повысить содержание дофамина (ДА) и АХ и — по результатам микродиализа *in vivo* — их высвобождение из нейронов полосатого тела. Дополнение рациона пожилых самцов крыс УМФ в дозе 2,5% (по весу) в течение 6 недель в неограниченном количестве усиливало высвобождение ДА полосатым телом, вызванное индуцированной кальцием деполяризацией ( $p < 0,05$ ) [53]. Назначение уридина вместе с ДГК усиливало влияние уридина на уровень ДА [124]. В целом высвобождение ДА у каждого животного коррелировало с его содержанием в полосатом теле, измеренным посмертно. Уровень белков нейрофиламента-70 и нейрофиламента-М, двух маркеров роста нейритов, также увеличивался после введения УМФ [53]. В сходном исследовании с микродиализом установлено усиление базального высвобождения АХ и после введения атропина (мускаринового антагониста, блокирующего подавляющие пресинаптические холинергические рецепторы) на фоне употребления УМФ в течение 1–6 недель ( $p < 0,05$ ) [52]. Таким образом, дополнительный уридин может улучшить некоторые холинергические функции, вероятно, за счет повышения количества синаптических мембран или количества АХ, запасенного в синаптических пузырьках.

Исследования поведения животных также дали косвенное доказательство, что терапия УМФ (отдельно или в сочетании с ДГК) может влиять на передачу импульсов в мозге [49–51]. У крыс, получавших ДГК (300 мг/кг), или УМФ (0,5%), или оба компонента, оценивали «памятный след», связанный с гиппокампом и полосатым телом, при нахождении в обедненной или обогащенной среде в течение месяца после отъема и при потреблении рациона, содержащего холин. Введение в рацион ДГК или УМФ улучшало поведенческие показатели у крыс в версиях водного лабиринта Морриса (задание, зависимое от гиппокампа,  $p < 0,05$ ). У здоровых взрослых песчанок ДГК в сочетании с холином улучшала результаты в радикальном лабиринте с четырьмя ответвлениями, Т-образном лабиринте и Y-образном лабиринте. Одновременное введение УМФ усиливало данный эффект. Эти результаты показывают, что терапия, усиливающая синтез синаптических мембран, может улучшить когнитивную функцию у здоровых животных, а также у животных, выращенных в ограниченной среде.

## ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

В головном мозге пациентов с болезнью Альцгеймера недостаточно холина [78] и ДГК [125], а также

отмечается избирательное снижение количества рецепторов P2Y2 [117] дендритных шипиков [120] и синапсов [1, 2]. В связи с тем что потеря дендритных шипиков или синапсов предшествует дегенерации нейронов и связана с когнитивными нарушениями как у пациентов с болезнью Альцгеймера, так и у животных, исследуемых в качестве модели данного заболевания, можно предположить, что нарушение синаптической сигнализации является начальным этапом развития патологических изменений и поведенческих особенностей болезни Альцгеймера. Потеря шипиков может быть результатом токсического действия бета-амилоида, особенно при сенильных бляшках [3, 119, 120]. Так как введение смеси уридин-ДГК-холин улучшало когнитивную функцию, повышало количество дендритных шипиков и образование синаптических мембран [4], представляется обоснованным исследовать, способно ли данное лечение также улучшить когнитивную функцию пациентов с болезнью Альцгеймера.

Для подтверждения данного предположения было проведено рандомизированное, контролируемое, двойное слепое международное многоцентровое исследование в параллельных группах с участием 212 пациентов с болезнью Альцгеймера, ранее не получавших препаратов ДГК, УМФ и холина, а также Souvenaid® и других пищевых компонентов, например витаминов B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> и фолиевой кислоты (руководитель проф. Филипп Шелтенса) [6]. Результаты оценивались по тестам на отсроченную вербальную память (из пересмотренной шкалы памяти Векслера), а также ADAS-cog с модифицированными пунктами через 12 недель. Исследование было зарегистрировано в Голландском реестре исследований (№ ISRCTN 722254645). В группе, получавшей смесь, отмечено значительное улучшение результатов заданий на вербальную память при легкой и очень легкой степени болезни Альцгеймера. Нескорректированные анализы не показали значимого влияния на модифицированный тест ADAS-cog. Однако исходная оценка по модифицированной шкале ADAS-cog была прогностическим показателем эффекта лечения, т. е. у пациентов с более высокой исходной оценкой эффект лечения смесью был выше. Смесь хорошо переносилась (степень соблюдения рекомендаций 94%) и была безопасной. Это исследование, проведенное для доказательства концепции, показало, что состав, содержащий ДГК-уридин-холин и другие пищевые компоненты, применявшийся в течение 12 недель, способен улучшить память при легкой и очень легкой степени болезни Альцгеймера.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Скорость, с которой нейроны мозга формируют новые дендритные шипики и затем синапсы, зависит

**Таблица 1. Влияние УМФ и ДГК на содержание фосфолипидов в головном мозге**

Группа	ФХ	ФЭ	СМ	ФС	ФИ
Контрольный рацион + носитель	152 ± 6	65 ± 4	45 ± 2	33 ± 3	21 ± 2
Рацион с УМФ + носитель	171 ± 8 <sup>a</sup>	84 ± 8 <sup>a</sup>	52 ± 5	35 ± 3	31 ± 2 <sup>b</sup>
Контрольный рацион + ДГК	185 ± 12 <sup>a</sup>	78 ± 5 <sup>a</sup>	56 ± 3 <sup>a</sup>	39 ± 3	32 ± 2 <sup>b</sup>
Рацион с УМФ + ДГК	220 ± 12 <sup>c</sup>	113 ± 6 <sup>c</sup>	73 ± 4 <sup>c</sup>	46 ± 6 <sup>c</sup>	36 ± 3 <sup>c</sup>

Песчанки получали контрольный рацион или рацион, содержащий УМФ (0,5%), а также ДГК внутрь (через зонд) в дозе 300 мг/кг; либо носитель на протяжении 28 дней. На 29 день их мозг исследовали на содержание фосфолипидов. Данные представлены как среднее ± стандартная ошибка среднего. Статистический анализ проводили с помощью одностороннего дисперсионного анализа и затем с помощью критерия Тьюки.

ФХ — фосфатидилхолин; ФЭ — фосфатидилэтанолламин; СМ — сфингомиелин; ФС — фосфатидилсерин; ФИ — фосфатидилинозит; <sup>a</sup>p < 0,05; <sup>b</sup>p < 0,01; <sup>c</sup>p < 0,001 при сравнении со значениями в группе контрольного рациона + носителя.

Взято из источника [7], с изменениями.

**Таблица 2. Влияние УМФ и ДГК на содержание синаптических белков**

Группа	PSD-95	Синтаксин-3	β-тубулин
Контрольный рацион + носитель	100 ± 11	100 ± 6	100 ± 1
Рацион с УМФ + носитель	116 ± 8	116 ± 6	100 ± 1
Контрольный рацион + ДГК	125 ± 11 <sup>a</sup>	120 ± 10 <sup>b</sup>	93 ± 2
Рацион с УМФ + ДГК	142 ± 5 <sup>c</sup>	131 ± 8 <sup>c</sup>	102 ± 1

Песчанки потребляли контрольный рацион и рацион, содержащий УМФ (0,5%), а также получали внутрь (через зонд) ДГК в дозе 300 мг/кг; либо носитель в течение 28 дней. На 29 день их головной мозг исследовали на содержание синаптических белков с помощью вестерн-блоттинга. У грызунов, получавших контрольный рацион + носитель (т. е. контрольной группы), произвольные значения интенсивности белковых полос приводили к 100 для сравнения данных, полученных в исследуемых группах, в виде процентных значений от результатов в контрольной группе. Статистический анализ проводили с помощью одностороннего дисперсионного анализа и затем с помощью критерия Тьюки.

<sup>a</sup>p < 0,05; <sup>b</sup>p < 0,01; <sup>c</sup>p < 0,001 001 при сравнении со значениями в группе контрольного рациона + носителя.

Взято из источника [46], с изменениями.

от содержания в мозге трех лимитирующих соединений — уридина, докозагексаеновой кислоты (ДГК) и холина, которые являются предшественниками фосфатидов в мембранах нейронов. Следовательно, введение внутрь этих соединений может повысить содержание фосфатидов в головном мозге. Кроме того, уридин, действующий как агонист рецепторов P2Y<sub>2</sub>, одновременно стимулирует выработку пре- и постсинаптических белков и активирует механизмы, вызывающие формирование из синаптических мембран нейритов, дендритных шипиков и в конечном итоге синапсов. Введение предшественников фосфатидов на протяжении нескольких недель может улучшить когнитивные функции и высвобождение нейромедиаторов у экспериментальных животных. Кроме того, клиническое исследование с участием 212 пациентов показало, что введение предшественников фосфатидов пациентам с легкой степенью болезни Альцгеймера вместе с витамином группы В, способствующими синтезу холина в печени, значительно улучшает память. Еще три исследования пока не завершены.

#### Литература

1. Terry RD. Alzheimer's disease and the aging brain // J Geriatr Psychiatry Neurol. 2006; 19: 125–8. [PubMed: 16880353]
2. Selkoe DJ. Alzheimer's disease in a synaptic failure // Science. 2002; 298: 789–91. [PubMed: 12399581]
3. Spiers-Jones TL, Meyer-Luehmann M, Osetek JD, Jones PB, Stern EA, et al. Impaired spine stability underlies plaque-related spine loss in an Alzheimer's disease mouse model // Am J Pathol. 2007; 171: 1304–11. [PubMed: 17717139]
4. Cansev M, Wurtman RJ, Sakamoto T, Ulus IH. Oral administration of circulating precursors for membrane phosphatides can promote the synthesis of new brain synapses // Alzheimers Dement. 2008; 4 (Suppl 1): S153–69. [PubMed: 18631994]
5. Wurtman RJ. Use of phosphatide precursors to promote synaptogenesis // Annual Reviews of Nutrition. 2009; 29 in press.
6. Scheltens P, Verhey FRJ, Olde Rikkert MGM, Kamphuis PJ, Wilkinson D, Kurz A. The efficacy of Sovenaid<sup>TM</sup> in mild Alzheimer's disease: a randomized, controlled, double-blind, parallel group, multi-centre, multi-country clinical trial // Alzheimers & Dementia. 2008; 4 (suppl 2): T789.
7. Wurtman RJ, Ulus IH, Cansev M, Watkins CJ, Wang L, et al. Synaptic proteins and phospholipids are increased in gerbil brain by administering uridine plus docosahexaenoic acid orally // Brain Res. 2006; 1088: 83–92. [PubMed: 16631143]
8. Fernstrom JD, Wurtman RJ. Brain serotonin content: physiological dependence on plasma tryptophan levels // Science. 1971; 173: 149–152. [PubMed: 5581909]
9. Fernstrom JD, Wurtman RJ. Nutrition and the brain // Sci Amer. 1974; 230 (2): 84–91. [PubMed: 4810516]
10. Schaechter JD, Wurtman RJ. Serotonin release varies with brain tryptophan levels // Brain Res. 1990; 532: 203–10. [PubMed: 1704290]

11. Ulus IH, Wurtman RJ, Mauron C, Blusztajn JK. Choline increases acetylcholine release and protects against the stimulation-induced decrease in phosphatide levels within membranes of rat corpus striatum // *Brain Res.* 1989; 484: 217–27. [PubMed: 2713682]
12. Schwartz JC, Lampart C, Rose C. Histamine formation in rat brain in vivo: effects of histidine loads // *J Neurochem.* 1972; 19: 801–10. [PubMed: 5030985]
13. During MJ, Acworth IN, Wurtman RJ. Dopamine release in rat striatum: Physiological coupling to tyrosine supply // *J Neurochem.* 1989; 52: 1449–54. [PubMed: 2496199]
14. Nimchinsky EA, Yasuda R, Oertner TG, Svoboda K. The number of glutamate receptors opened by synaptic stimulation in single hippocampal spines // *J Neurosci.* 2004; 24: 2054–64. [PubMed: 14985448]
15. Diano S, Farr SA, Benoit SC, McNay EC, da Silva I, et al. Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance // *Nat Neurosci.* 2006; 9: 381–8. [PubMed: 16491079]
16. Alvarez VA, Sabatini BL. Anatomical and physiological plasticity of dendritic spines // *Annu Rev Neurosci.* 2007; 30: 79–97. [PubMed: 17280523]
17. Arellano JI, Espinosa A, Fairén A, Yuste R, DeFelipe J. Non-synaptic dendritic spines in neocortex // *Neuroscience.* 2007; 145: 464–9. [PubMed: 17240073]
18. Arikath J, Reichardt LF. Cadherins and catenins at synapses: roles in synaptogenesis and synaptic plasticity // *Trends Neurosci.* 2008; 31: 487–94. [PubMed: 18684518]
19. Barbosa AC, Kim MS, Ertunc M, Adachi M, Nelson ED, et al. MEF2C, a transcription factor that facilitates learning and memory by negative regulation of synapse numbers and function // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105: 9391–6. [PubMed: 18599438]
20. Di Maio V. Regulation of information passing by synaptic transmission: a short review // *Brain Res.* 2008; 1225: 26–38. [PubMed: 18586017]
21. Harms KJ, Dunaevsky A. Dendritic spine plasticity: looking beyond development // *Brain Res.* 2007; 1184: 65–71. [PubMed: 16600191]
22. Knott GW, Holtmaat A, Wilbrecht L, Welker E, Svoboda K. Spine growth precedes synapse formation in the adult neocortex in vivo // *Nat Neurosci.* 2006; 9: 1117–24. [PubMed: 16892056]
23. Toni N, Teng EM, Bushong EA, Aimone JB, Zhao C. Synapse formation on neurons born in the adult hippocampus // *Nat Neurosci.* 2007; 10: 727–34. [PubMed: 17486101]
24. Lardi-Studler B, Fritschy JM. Matching of pre- and postsynaptic specializations during synaptogenesis // *Neuroscientist.* 2007; 13: 115–26. [PubMed: 17404372]
25. Gelbard-Sagiv H, Mukamel R, Harel M, Malach R, Fried I. Internally generated reactivation of single neurons in human hippocampus during free recall // *Science.* 2008; 322: 96–101. [PubMed: 18772395]
26. Mammen AL, Hugarin RL, O'Brien RJ. Redistribution and stabilization of cell surface glutamate receptors during synapse formation // *J Neurosci.* 1997; 17: 7351–8. [PubMed: 9295381]
27. Verhage M, Maia AS, Plomp JJ, Brussaard AB, Heeroma JH, et al. Synaptic assembly of the brain in the absence of neurotransmitter secretion // *Science.* 2000; 287: 864–9. [PubMed: 10657302]
28. Abel T, Nguyen PV, Barad M, Deuel TA, Kandel ER, et al. Genetic demonstration of a role for PKA in the late phase of LTP and in hippocampus-based long-term memory // *Cell.* 1997; 88: 615–26. [PubMed: 9054501]
29. Kaplan MP, Abel T. Genetic approaches to the study of synaptic plasticity and memory storage // *CNS Spectr.* 2003; 8: 597–610. [PubMed: 12907923]
30. Lonze BE, Ginty DD. Function and regulation of CREB family transcription factors in the nervous system // *Neuron.* 2002; 35: 605–23. [PubMed: 12194863]
31. Flavell SW, Cowan CW, Kim TK, Greer PL, Lin Y, et al. Activity-dependent regulation of MEF2 transcription factors suppresses excitatory synapse number // *Science.* 2006; 311: 1008–12. [PubMed: 16484497]
32. Kennedy EM, Weiss SB. The function of cytidine coenzymes in the biosynthesis of phospholipids // *J Biol Chem.* 1956; 222: 193–214. [PubMed: 13366993]
33. Wurtman RJ, Regan M, Ulus I, Yu L. Effect of oral CDP-choline on plasma choline and uridine levels in humans // *Biochem Pharmacol.* 2000; 60: 989–92. [PubMed: 10974208]
34. Marszalek JR, Lodish HF. Docosahexaenoic acid, fatty acid-interacting proteins, and neuronal function: breastmilk and fish are good for you // *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2005; 21: 633–57. [PubMed: 16212510]
35. Cansev M, Wurtman RJ, Sakamoto T, Ulus IH. Oral administration of circulating precursors for membrane phosphatides can promote the synthesis of new brain synapses // *Alzheimers Dement.* 2008; 4 (Suppl 1): S153–69. [PubMed: 18631994]
36. Millington WR, Wurtman RJ. Choline administration elevates brain phosphorylcholine levels // *J Neurochem.* 1982; 38: 1748–52. [PubMed: 7077335]
37. Babb SM, Ke Y, Lange N, Kaufman MJ, Renshaw PF, et al. Oral choline increases choline metabolites in human brain // *Psychiatry Res.* 2004; 130: 1–9. [PubMed: 14972364]
38. Spanner S, Ansell GB. Choline kinase and ethanolamine kinase activity in the cytosol of nerve endings from rat forebrain // *Biochem J.* 1979; 178: 753–60. [PubMed: 36885]
39. Klein J, Gonzales R, Koppen A, Loffelholz K. Free choline and choline metabolites in rat brain and body fluids: sensitive determination and implications for choline supply to the brain // *Neurochem Int.* 1993; 22: 293–300. [PubMed: 8443570]
40. Ross BM, Moszczynska A, Blusztajn JK, Sherwin A, Lozano A, et al. Phospholipid biosynthetic enzymes in human brain // *Lipids.* 1997; 32: 351–8. [PubMed: 9113621]
41. Stavinoha WB, Weintraub ST. Choline content of rat brain // *Science.* 1974; 183: 964–5. [PubMed: 4810847]
42. Vance DE, Pelech SL. Enzyme translocation in the regulation of phosphatidylcholine biosynthesis // *Trends Biochem Sci.* 1984; 9: 17–20.
43. Cansev M, Watkins CJ, van der Beek EM, Wurtman RJ. Oral uridine-5' monophosphate (UMP) increases brain CDP-choline levels in gerbils // *Brain Res.* 2005; 1058: 101–8. [PubMed: 16126180]
44. Araki W, Wurtman RJ. Control of membrane phosphatidylcholine synthesis by diacylglycerol levels in neuronal cells undergoing neurite outgrowth // *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997; 94: 11946–50. [PubMed: 9342342]
45. Darios F, Davletov B. Omega-3 and omega-6 fatty acids stimulate cell membrane expansion by acting on syntaxin 3 // *Nature.* 2006; 440: 813–7. [PubMed: 16598260]
46. Cansev M, Wurtman RJ. Chronic administration of docosahexaenoic acid or eicosapentaenoic acid, but not arachidonic acid, alone or in combination with uridine increases brain phosphatide and synaptic proteins levels in gerbils // *Neuroscience.* 2007; 148: 421–31. [PubMed: 17683870]
47. Pooler AM, Guez DH, Benedictus R, Wurtman RJ. Uridine enhances neurite outgrowth in NGF-differentiated PC12 cells // *Neuroscience.* 2005; 134: 207–14. [PubMed: 15939540]
48. Sakamoto T, Cansev M, Wurtman RJ. Oral supplementation with docosahexaenoic acid and uridine 5' monophosphate increases dendritic spine density in adult gerbil hippocampus // *Brain Res.* 2007; 1182: 50–9. [PubMed: 17950710]
49. Holguin S, Huang Y, Liu J, Wurtman R. Chronic administration of DHA and UMP improves the impaired memory of environmentally impoverished rats // *Behav Brain Res.* 2008; 191: 11–16. [PubMed: 18423905]
50. Teather LA, Wurtman RJ. Chronic administration of UMP ameliorates the impairment of hippocampal-dependent memory in impoverished rats // *J Nutr.* 2006; 136: 2834–7. [PubMed: 17056809]
51. Holguin S, Martinez J, Chow C, Wurtman R. Dietary uridine enhances the improvement in learning and memory produced by administering DHA to gerbils // *FASEB J.* 2008; 22: 3938–46. [PubMed: 18606862]
52. Wang L, Albrecht MA, Wurtman RJ. Dietary supplementation with uridine-5' monophosphate (UMP), a membrane phosphatide precursor, increases acetylcholine level and release in striatum of aged rat // *Brain Res.* 2007; 1133: 42–8. [PubMed: 17184749]
53. Wang L, Pooler AM, Albrecht MA, Wurtman RJ. Dietary uridine-5' monophosphate supplementation increases potassium-evoked dopamine release and promotes neurite outgrowth in aged rats // *J Mol Neurosci.* 2005; 27: 137–45. [PubMed: 16055952]
54. Wilson TH, Wilson DW. Studies in vitro of digestion and absorption of pyrimidine nucleotides by the intestine // *J Biol Chem.* 1958; 233: 1544–7. [PubMed: 13610870]
55. Wilson TH, Wilson DW. Studies in vitro of the digestion and absorption of purine ribonucleotides by the intestine // *J Biol Chem.* 1962; 237: 1643–7. [PubMed: 14007338]
56. Bronk JR, Hastewell JG. The transport and metabolism of the uridine mononucleotides by rat jejunum in vitro // *J Physiol.* 1989; 408: 129–35. [PubMed: 2778724]
57. Leach JL, Baxter JH, Molitor BE, Ramstack MB, Masor ML. Total potentially available nucleosides of human milk by stage of lactation // *Am J Clin Nutr.* 1995; 61: 1224–30. [PubMed: 7762521]
58. Thorell L, Sjöberg L-B, Hernelö O. Nucleotides in human milk: sources and metabolism by the newborn infant // *Pediatr Res.* 1996; 40: 845–52. [PubMed: 8947961]
59. Farghali H, Novotny L, Ryba M, Berank J, Janku I. Kinetics of transport and metabolism of 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine and structural analogs by everted perfused rat jejunum // *Biochem Pharmacol.* 1984; 33: 655–62. [PubMed: 6704182]
60. Novotny L, Farghali H, Ryba M, Berank J, Janku I. Structure-intestinal transport and structure-metabolism correlations of some potential cancerostatic pyrimidine nucleosides in isolated rat jejunum // *Cancer Chemother Pharmacol.* 1984; 13: 195–9. [PubMed: 6488439]
61. Gray JH, Owen RP, Giacomini KM. The concentrative nucleoside transporter fa, mily, CLC28 // *Pflügers Arch.* 2004; 447: 728–34. [PubMed: 12856181]
62. Gasser T, Moyer JD, Handschumacher RE. Novel single-pass exchange of circulating uridine in rat liver // *Science.* 1981; 213: 777–8. [PubMed: 7256279]
63. Cansev M. Uridine and cytidine in the brain: their transport and utilization // *Brain Res Rev.* 2006; 52: 389–97. [PubMed: 16769123]
64. Pastor-Anglada M, Felipe A, Casado FJ. Transport and mode of action of nucleoside derivatives used in chemical and antiviral therapies // *Trends Pharmacol Sci.* 1998; 19: 424–30. [PubMed: 9803833]
65. Orengo A. Regulation of enzymic activity by metabolites. I. Uridine-cytidine kinase of Novikoff ascites rat tumor // *J Biol Chem.* 1969; 244: 2204–9. [PubMed: 5782006]
66. Skold O. Uridine kinase from Erlich ascites tumor: Purification and properties // *J Biol Chem.* 1960; 235: 3273–9.
67. Ruffner BW, Anderson EP. Adenosine triphosphate: uridine monophosphate-cytidine monophosphate phosphotransferase from *Tetrahymena pyriformis* // *J Biol Chem.* 1969; 244: 5994–6002. [PubMed: 5350952]
68. Sugino Y, Teraoka H, Shimono H. Metabolism of deoxyribonucleotides. I. Purification and properties of deoxycytidine monophosphokinase of calf thymus // *J Biol Chem.* 1966; 241: 961–9. [PubMed: 5905133]
69. Parks, RE., Jr; Agarwal, RP. Nucleoside diphosphokinases. In: Boyer, PD., editor. *The Enzymes.* New York: Academic Press; 1973. p. 307–33.
70. Wang TP, Sable HZ, Lampen JO. Enzymatic deamination of cytosine nucleosides // *J Biol Chem.* 1950; 184: 17–28. [PubMed: 15421968]



71. Hurlbert RB, Kammen HO. Formation of cytidine nucleotides from uridine nucleotides by soluble mammalian enzymes: Requirements for glutamine and guanosine nucleotides // *J Biol Chem*. 1960; 235: 443–9.
72. Ropp PA, Traut TW. Uridine kinase: Altered enzyme with decreased affinities for uridine and CTP // *Arch Biochem Biophys*. 1998; 359: 63–8. [PubMed: 9799561]
73. Mascia L, Cotrufo C, Cappiello M, Ipata PL. Ribose 1-phosphate and inosine activate uracil salvage in rat brain // *Biochim Biophys Acta*. 1999; 1472: 93–8. [PubMed: 10572929]
74. Richardson UI, Watkins CJ, Pierre C, Ulus IH, Wurtman RJ. Stimulation of CDP-choline synthesis by uridine or cytidine in PC12 rat pheochromocytoma cells // *Brain Res*. 2003; 97: 161–7. [PubMed: 12706232]
75. Ulus IH, Watkins CJ, Cansev M, Wurtman RJ. Cytidine and uridine increase striatal CDP-Choline levels without decreasing acetylcholine synthesis or release // *Cell Mol Neurobiol*. 2006; 26: 563–77. [PubMed: 16636900]
76. Cohen EL, Wurtman RJ. Brain acetylcholine: increase after systemic choline administration // *Life Sci*. 1975; 16: 1095–102. [PubMed: 1134185]
77. Hirsch MJ, Growdon JH, Wurtman RJ. Relations between dietary choline or lecithin intake, serum choline levels, and various metabolic indices // *Metabolism*. 1978; 27: 953–60. [PubMed: 672614]
78. Nitsch RM, Blusztajn JK, Pittas AG, Slack BE, Growdon JH, et al. Evidence for a membrane defect in Alzheimer disease brain // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89: 1671–5. [PubMed: 1311847]
79. Wurtman, RJ.; Cansev, M.; Ulus, IH. Choline and its products acetylcholine and phosphatidylcholine. In: Lajtha, A., editor. *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology*. Vol. 8. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2009. In Press
80. Holmes-McNarry MQ, Cheng WL, Mar MH, Fussel S, Zeisel SH. Choline and choline esters in human and rat milk and in infant formulas // *Am J Clin Nutr*. 1996; 64: 572–6. [PubMed: 8839502]
81. Zeisel SH, da Costa K-A, Franklin PD, Alexander EA, Lamont JT, et al. Choline, an essential nutrient for humans // *FASEB J*. 1991; 5: 2093–8. [PubMed: 2010061]
82. Houtsmuller, UMT. Metabolic fate of dietary lecithin. In: Wurtman, RJ.; Wurtman, JJ., editors // *Nutrition and Brain*. Vol. 5. New York: Raven Press; 1979. p. 83–94.
83. Fox, JM.; Betzing, H.; Lekim, D. Pharmacokinetics of orally ingested phosphatidylcholine. In: Wurtman, RJ.; Wurtman, JJ., editors. *Nutrition and Brain*. Vol. 5. New York: Raven Press; 1979. p. 95–108.
84. Institute of Medicine, National Academy of Science, USA. *Dietary Reference Intakes for Folate, Thiamine, Riboflavin, Niacin, Vitamin B12, Panthothenic Acid, Biotin, and Choline*. Washington DC: National Academy Press; 1998. Choline; p. 390–422.
85. Blusztajn JK, Wurtman RJ. Choline biosynthesis by a preparation enriched in synaptosomes from rat brain // *Nature*. 1981; 290: 417–8. [PubMed: 7219528]
86. Crews FT, Hirata F, Axelrod J. Identification and properties of methyltransferases that synthesize phosphatidylcholine in rat brain synaptosomes // *J Neurochem*. 1980; 34: 1491–8. [PubMed: 7381471]
87. Blusztajn JK, Zeisel SH, Wurtman RJ. Synthesis of lecithin (phosphatidylcholine) from phosphatidylethanolamine in bovine brain // *Brain Res*. 1979; 179: 319–27. [PubMed: 509240]
88. Holbrook PG, Wurtman RJ. Presence of base-exchange activity in rat brain nerve endings: Dependence on soluble substrate concentrations and effect of cations // *J Neurochem*. 1988; 50: 156–62. [PubMed: 3121785]
89. Zeisel SH. Dietary choline: Biochemistry, physiology and pharmacology // *Annu Rev Nutr*. 1981; 1: 95–121. [PubMed: 6764726]
90. Tacconi M, Wurtman RJ. Phosphatidylcholine produced in rat synaptosomes by N-methylation is enriched in polyunsaturated fatty acids // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985; 82: 4828–31. [PubMed: 3860825]
91. Friedrich A, George RL, Bridges CC, Prasad PD, Ganapathy V. Transport of choline and its relationship to the expression of the organic cation transporters in a rat brain microvessel endothelial cell line (RBE4) // *Biochim Biophys Acta*. 2001; 1512: 299–307. [PubMed: 11406107]
92. Cornford EM, Braun LD, Oldendorf WH. Carrier mediated blood-brain barrier transport of choline and certain choline analogs // *J Neurochem*. 1978; 30: 299–308. [PubMed: 624938]
93. Sweet DH, Miller DS, Pritchard JB. Ventricular choline transport. A role for organic cation transporter 2 expressed in choroid plexus // *J Biol Chem*. 2001; 276: 41611–9. [PubMed: 11553644]
94. Oldendorf WH, Braun LD. [H] Tryptamine and 3H-water as diffusible internal standards for measuring brain extraction of radio-labeled substances following carotid injection // *Brain Res*. 1976; 113: 219–24. [PubMed: 953731]
95. Mooradian AD. Blood-brain barrier transport of choline is reduced in the aged rat // *Brain Res*. 1988; 440: 328–32. [PubMed: 3359216]
96. Klein J, Koppen A, Loffelholz K. Small rises in plasma choline reverse the negative arteriovenous difference of brain choline // *J Neurochem*. 1990; 55: 1231–6. [PubMed: 2398357]
97. Farber SA, Savci V, Wei A, Slack BE, Wurtman RJ. Choline's phosphorylation in rat striatal slices is regulated by the activity of cholinergic neurons // *Brain Res*. 1996; 723: 90–9. [PubMed: 8813385]
98. Blusztajn JK, Holbrook PG, Lakher M, Liscovitch M, Maire JC, et al. «Autocannibalism» of membrane choline-phospholipids: physiology and pathology // *Psychopharmacol Bull*. 1986; 22: 781–6. [PubMed: 3025910]
99. Simopoulos AP, Leaf A, Salem N Jr. Workshop on the essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids // *J Am Coll Nutr*. 1999; 18: 487–9. [PubMed: 10511332]
100. Kamp F, Westerhoff HV, Hamilton JA. Movement of fatty acids, fatty acid analogues, and bile acids across phospholipid bilayers // *Biochemistry*. 1993; 32: 11074–86. [PubMed: 8218171]
101. Abumrad NA, Park JH, Park CR. Permeation of long-chain fatty acid into adipocytes. Kinetics, specificity, and evidence for involvement of a membrane protein // *J Biol Chem*. 1984; 259: 8945–53. [PubMed: 6746632]
102. Chmurzynska A. The multigene family of fatty acid-binding proteins: Function, structure and polymorphism // *J Appl Genet*. 2006; 47: 39–48. [PubMed: 16424607]
103. Bazan, NG. Supply of n-3 polyunsaturated fatty acids and their significance in the central nervous system. In: Wurtman, RJ.; Wurtman, JJ., editors. *Nutrition and the Brain*. Vol. 8. New York, NY: Raven Press; 1990. p. 1–24.
104. Marszalek JR, Kitidis C, DiRusso CC, Lodish HF. Long-chain acyl-CoA synthetase 6 preferentially promotes DHA metabolism // *J Biol Chem*. 2005; 280: 10817–26. [PubMed: 15655248]
105. Reddy TS, Sprecher P, Bazan NG. Long-chain acyl-coenzyme A synthetase from rat brain microsomes. Kinetic studies using [1-14C] docosahexaenoic acid substrate // *Eur J Biochem*. 1984; 145: 21–9. [PubMed: 6237910]
106. Contreras MA, Greiner RS, Chang MC, Myers CS, Salem N Jr, et al. Nutritional deprivation of alpha-linolenic acid decreases but does not abolish turnover and availability of unacylated docosahexaenoic acid and docosahexaenoyl-CoA in rat brain // *J Neurochem*. 2000; 75: 2392–400. [PubMed: 11080190]
107. Neufeld EJ, Wilson DB, Sprecher H, Majerus P. High affinity esterification of eicosanoid precursor fatty acids by platelets // *J Clin Invest*. 1983; 72: 214–20. [PubMed: 6308046]
108. Moore SA, Yoder A, Murphy S, Dutton GR, Spector AA. Astrocytes, not neurons, produce docosahexaenoic acid (22:6w-3) and arachidonic acid (20:4w-6) // *J Neurochem*. 1991; 56: 518–24. [PubMed: 1824862]
109. DeGeorge JJ, Nariai T, Yamazaki S, Williams WM, Rapoport SI. Arecoline-stimulated brain incorporation of intravenously administered fatty acids in unanesthetized rats // *J Neurochem*. 1991; 56: 352–5. [PubMed: 1824784]
110. Breckenridge WC, Gombos G, Morgan IG. The lipid composition of adult rat brain synaptosomal plasma membranes // *Biochim Biophys Acta*. 1972; 266: 697–707.
111. Svennerholm L. Distribution and fatty acid composition of phosphoglycerides in normal human brain // *J Lipid Res*. 1968; 9: 570–9. [PubMed: 4302302]
112. Rapoport SI, Chang MCJ, Spector AA. Delivery and turnover of plasma-derived essential PUFAs in mammalian brain // *J Lipid Res*. 2001; 42: 678–85. [PubMed: 11352974]
113. Burnstock G. Purine and pyrimidine receptors // *Cell Mol Life Sci*. 2007; 64: 1471–83. [PubMed: 17375261]
114. Arslan G, Filipeanu CM, Irenius E, Kull B, Clementi E, et al. P2Y receptors contribute to ATP-induced increases in intracellular calcium in differentiated but not undifferentiated PC12 cells // *Neuropharmacology*. 2000; 39: 482–96. [PubMed: 10698014]
115. Cansev M. Involvement of uridine-nucleotide-stimulated P2Y receptors in neuronal growth and function // *Centr Nerv Syst Agents Med Chem*. 2007; 7: 223–9.
116. Arthur DB, Akassoglou K, Insel PA. P2Y2 receptor activated nerve growth factor/TrkA signaling to enhance neuronal differentiation // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102: 19138–43. [PubMed: 16365320]
117. Lai MK, Tan MG, Kirvell S, Hobbs C, Lee J, et al. Selective loss of P2Y2 nucleotide receptor immunoreactivity is associated with Alzheimer's disease neuropathology // *J Neural Transm*. 2008; 115: 1165–72. [PubMed: 18506388]
118. Yen C-HE, Mar M-H, Meeker RB, Fernandes A, Zeisel SH. Choline deficiency induces apoptosis in primary cultures of fetal neurons // *FASEB J*. 2001; 15: 1704–10. [PubMed: 11481217]
119. Jacobsen JS, Wu CC, Redwine JM, Comery TA, Arias R, et al. Early-onset behavioral and synaptic deficits in a mouse model of Alzheimer's disease // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103: 5161–6. [PubMed: 16549764]
120. Knobloch M, Mansuy IM. Dendritic spine loss and synaptic alterations in Alzheimer's disease // *Mol Neurobiol*. 2008; 37: 73–82. [PubMed: 18438727]
121. Engert F, Bonhoeffer T. Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity // *Nature*. 1999; 399: 66–70. [PubMed: 10331391]
122. Toni N, Buchs PA, Nikonenko I, Bron CR, Muller D. LTP promotes formation of multiple spine synapses between a single axon terminal and a dendrite // *Nature*. 1999; 402: 421–5. [PubMed: 10586883]
123. Cansev M, Marzloff G, Sakamoto T, Ulus IH, Wurtman RJ. Giving Uridine and/or Docosahexaenoic Acid Orally To Rat Dams During Gestation and Nursing Increases Synaptic Elements in Brains of Weanling Pups // *Dev Neurosci*. 2009; 31: 181–92. [PubMed: 19145070]
124. Cansev M, Ulus IH, Wang L, Maher TJ, Wurtman RJ. Restorative effects of uridine plus docosahexaenoic acid in a rat model of Parkinson's disease // *Neurosci Res*. 2008; 62: 206–9.
125. Soderberg M, Edlund C, Kristensson K, Dallner G. Fatty acid composition of brain phospholipids in aging and in Alzheimer's disease // *Lipids*. 1991; 26: 421–5. [PubMed: 1881238]



## ЖИЗНЬ >>>> С КОМФОРТОМ

✓ Утроенное содержание нуклеотида уридинмонофосфата (150 мг)\*

✓ Холин

✓ Нейротропные витамины

Рекомендации по применению:  
взрослым по 1 таблетке 1 раз в день\*\*



# Нейроспан

КОМПЛЕКС >>>>

**ФОРТЕ**

КОМПОНЕНТЫ, ВХОДЯЩИЕ В СОСТАВ,  
СПОСОБСТВУЮТ:

- Восстановлению поврежденных нервных волокон
- Уменьшению неприятных и болевых ощущений в теле
- Ускоренному восстановлению и нормализации работы центральной нервной системы

[neurospan.ru](http://neurospan.ru)

КВАДРАТ-С

Тел.: 8 (495) 230-01-17

\* по сравнению с «Нейроспан комплекс для нервных волокон»

\*\* Во время еды, заливая достаточным количеством воды, продолжительность приема: 2–3 недели.

При необходимости прием можно повторить через месяц.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов, беременность, кормление грудью.

Свидетельство о государственной регистрации

RU.77.99.11.003.E.005760.12.18 от 21.12.2018 ТУ 10.89.19-043-66999749-2018

Реклама

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

# Функциональные или психогенные нарушения движения: бесконечная загадочная история

(реферативный перевод)

**Источник:** *Frontiers in Neurology* 2015; 6: 37.

**Carlo Dallochio<sup>1</sup>, Antonio Marangi<sup>2</sup> и Michele Tinazzi<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Отделение неврологии, Ospedale Civile, Azienda Ospedaliera Della Provincia Di Pavia, Вогера, Италия

<sup>2</sup> Отделение неврологии, кафедра неврологии и наук о движении, Университетский госпиталь Вероны, Верона, Италия

\*Для переписки: [carlo@dallochio.it](mailto:carlo@dallochio.it)

Функциональные/психогенные двигательные расстройства (Ф/ПДР) — хорошая модель для всех необъясненных с медицинской точки зрения симптомов, вызывающая значительные сложности для диагностики и лечения, что указывает на недостаточное понимание истинного патогенеза.

Для описания неврологических симптомов, которые нельзя приписать какому-либо известному органическому заболеванию, используется множество терминов, таких как «конверсия», «соматизированное расстройство», «психосоматический», «нейропсихиатрический», «диссоциативные двигательные расстройства» и т. д. [1].

В последние годы использование терминов «психогенный» и «функциональный» становится предметом значительных споров, и этот вопрос далек от разрешения.

Термин «психогенный» распространен и классически применяется для описания двигательного расстройства [2]; он предполагает причинную связь между психо (пато) логическими факторами и появлением аномальных движений. Роль психопатологических провоцирующих факторов по-прежнему плохо понята; однако показано, что в жизни пациентов с ПДР часто больше значительных стрессовых и эмоционально травмирующих событий, чем у здоровых добровольцев;

в то же время оценка сходных параметров у пациентов с дистонией рук показывает очень незначительные отличия от пациентов с ПДР [3]. Таким образом, учитывая, что на момент постановки диагноза не всегда возможно показать соответствующие психологические факторы, в недавно опубликованном Статистическом руководстве по психическим заболеваниям (DSM-5) указано, что демонстрация «психогенности» конверсионного расстройства не является необходимым требованием, при этом подчеркивается важность правильного неврологического обследования, чтобы показать наличие положительных диагностических физических симптомов и типичных симптомов ПДР, которые обычно отсутствуют при других двигательных нарушениях [4]. Кроме того, следует подчеркнуть, что термин «психогенный» представляется лингвистически неправильным, так как подразумевает, что двигательное расстройство «рождает» психиатрическую проблему. Таким образом, в DSM-5 Ф/ПДР включены в более широкую категорию «функционального нарушения с неврологическими симптомами»; кроме того, общая категория «соматоформных расстройств» исчезает, чтобы сделать определение яснее и выделить выраженность соматических симптомов, вызывающих дискомфорт, при этих расстройствах [4].

Таким образом, некоторые авторы утверждают, что термин «функциональный» лучше отражает ситуацию с имеющимися данными о патологической физиологии психогенных расстройств, и его использование поощряется [1, 5–8], так как может способствовать согласию при диагностической консультации. Кроме того, этот термин не содержит этиологических допущений, которые плохо понятны, и не подчеркивает дуалистического суждения о взаимоотношении между ментальной сферой и головным мозгом [1]. Хотя некоторые авторы утверждают, что пациенты, поступающие с такими нарушениями, часто ощущают свою «дисфункциональность», а не функциональность [9], предпочтительное использование этого термина в клинической практике представляется обоснованным, так как его неоспоримое преимущество заключается в отсутствии указаний на этиологические теории, которые пока не изучены полностью, таким образом, диагноз становится более приемлемым для пациентов.

К концу XIX века медицинские доводы об этих симптомах основывались на психоаналитической теории. Изначально называя эти явления истерией, нейропсихиатры начали иллюстрировать различные клиничко-феноменологические аспекты таких нарушений. Шарко предложил, что истерия определяется наследственностью и что в конечном итоге где-то в мозге можно обнаружить изменения, ответственные за это состояние. Сегодня мы знаем, что нейровизуализационные исследования показали аномальную сеть активации нейронов в головном мозге пациентов с ПДР [10]. Что касается терапии, в ту эпоху гипноз использовался в качестве мощного инструмента, позволяющего показать, каким образом подсознательные мотивации могли привести к ряду нарушений, сходных с наблюдаемыми при истинных неврологических заболеваниях; таким образом, паралич, тремор, судороги и изменение чувствительности считали чем-то обусловленным истерией. В последующем были установлены иные этиологии дистонии, тремора, миоклонуса и других двигательных расстройств.

Появляющиеся нейробиологические данные, результаты нейрофизиологических исследований и усовершенствованные методы нейровизуализации дали значимые новые сведения о психогенном характере диагноза; тем не менее остается неизвестным, отражают ли изменения этиологические механизмы [10]. Ф/ПДР обычно также связаны с эмоциональными и функциональными нарушениями [11], однако результаты функциональной визуализации показывают, что у пациентов с Ф/ПДР имеются чувствительные нарушения, а также ухудшение восприятия

произвольности и волевых действий, таким образом, Ф/ПДР не является проявлением произвольных действий [12]. Кроме того, всё еще не выяснено, каким образом эмоциональный стресс вызывает изменение динамической интеграции между осведомленностью об органе и мгновенным ощущением, а также влияет на контроль функций тела [13].

Более глубокое взаимодействие между нейробиологией и когнитивной психологией, по-видимому, может показать очень тесные связи между явлениями в головном мозге и ментальным опытом. Эти результаты указывают на нечто большее, чем просто ограничение концепции ментальной сферы как отдельной метафизической сущности, которая действует независимо от головного мозга, и, по-видимому, распознают бессознательное как центр мозговой активности, контролирующей наше поведение и определяющий эмоциональные желания и другие ментальные наклонности [14]. Таким образом, разум не вмешивается и не изменяет универсальные правила, по которым функционируют нервные пути, однако контролирует эти пути [15]. Возможно патологическое бессознательное влияние на формирование движений, связанное с разобщением между движением и ощущением произвольного действия [16]. Кроме того, самые ранние аффективные или стрессовые факторы, нейропсихологические и психосоциальные процессы, возможно, с участием примитивных рефлекторных механизмов защиты и бдительности, не совсем независимы от сознательного контроля [13].

Несмотря на значительный прогресс в нейробиологии за последние годы, часто встречаются пациенты, у которых не удается выявить основное органическое нарушение, и такие случаи сложны для клинической практики.

В отличие от других определений или программ в медицинской области, такие термины, как «психогенный» или в основном «психосоматический», приводят к разделению биологических и психологических процессов и, кроме того, не очень подходящие, так как слишком общие, с чрезмерно широким охватом, и могут определять осязаемые неблагоприятные последствия. Сознание часто считают некоторой «таинственной» структурой индивида, дополняющей другие известные «структуры». Таким образом, изначально термины, относящиеся к ментальной сфере, формулировались неопределенно и, по-видимому, отражали физические нарушения без органических причин, т. е. психологического происхождения, поэтому их ошибочно принимают за «психогенные» или даже «воображаемые» нарушения, и это свойственно не только средствам массовой информации, но и неврологам, психиатрам и психологам [17].



Риск такого отношения заключается в том, что пациенты начинают слишком часто посещать разных врачей в попытке доказать наличие заболевания, чувствуют себя отвергнутыми медициной и не наблюдают у терапевта, что ведет к аномальному поведению в виде постоянного поиска обследований, проверок, лекарств и т. п. Другое возможное последствие — «перестраховочная медицина» со стороны врачей из-за боязни обвинения в ненадлежащем выполнении своих обязанностей, что ведет к назначению ненужного лечения. С другой стороны, не всегда легко даже объяснить пациентам, что у них «функциональное» или «неорганическое» нарушение. Мы могли бы приводить подробные аргументы в пользу применения других терминов, таких как «первичный», «отличительный», «взаимообусловленный» и т. п., тем самым пытаясь избежать дуализма сознания/тела, однако основной целью является не создание неоднозначных взаимоотношений между пациентами, которые *живут* в своем сложном теле, и терапевтами, которые *наблюдают* нездоровое тело как трехмерный объект, который можно изучить при помощи анализов и исследований [18]. С клинической точки зрения расхождение в отношении терапевта и пациента очевидно, если посмотреть, какие термины используют пациенты и терапевты для описания тех же симптомов [19]. Не следует говорить о двух разных аспектах организма, так как они дополняют друг друга, но не имеют общего языка. Однако еще важнее отразить тот факт, что функциональный симптом, особенно расстройство, сопровождающееся «чрезмерными» движениями, является частью прямого языка тела, т. е. одним из наиболее инстинктивных и первобытных выражений в человеческой коммуникации, и результатом неразделимого целого, которым мы являемся.

Психосоматические заболевания не существуют как таковые, однако каждое заболевание имеет множество факторов, и клиническую картину пациента необходимо проанализировать как можно точнее на основании имеющихся инструментов и знаний [20]. Нам известно, что психологические факторы могут вызвать физическое заболевание, однако мы очень мало знаем о том, как они действуют. Даже если мы считаем, что психологические факторы фундаментальны при функциональном нарушении, возможное влияние других нейробиологических, социально-демографических и культурных факторов может быть настолько же важным, даже если мы пока не знаем их механизмов [21]. Таким образом, в боли при болезни Паркинсона могут играть роль психосоматические факторы, а у пациента с очевидным функциональным тремором психосоматические факторы могут отсутствовать.

Учитывая неоднородные клинические проявления всех функциональных неврологических нарушений, очевидно, что с рабочей точки зрения единичная диагностическая категория, которую ищут многие пациенты и терапевты, бесполезна. С другой стороны, также очевидно, что для постановки диагноза необходимы такие технические инструменты, как весы, анкеты, оборудование для нейровизуализации и лабораторных исследований. Тем, кому приходится иметь дело с такими патологиями, необходимо размышлять и работать с разными процедурами, чтобы стараться внимательно учитывать и дифференцировать тип и уровень связи между психологическими элементами и физическим состоянием, насколько это возможно [20, 21]. В отличие от распространенного мнения, пациенты с функциональными неврологическими симптомами хотят быть услышанными и нуждаются в эмоциональной поддержке, даже до получения результатов диагностики, объясняющих их симптомы.

Даже среди специалистов нет согласия по поводу лучшего подхода к лечению пациентов с Ф/ПДР. Фактически физиотерапия [22], как и различные физические подходы [23, 24], по-видимому, облегчает симптомы, однако необходимы правильно спланированные проспективные исследования. Таким образом, общепринято, что лечение начинается с постановки диагноза терапевтом и зависит в основном от способа объяснения Ф/ПДР пациенту, и очень тесное сотрудничество между неврологом, консультирующим психологом и (часто) физиотерапевтом имеет решающее значение для ремиссии симптомов во многих случаях. Цель эффективного лечения заключается не только в ремиссии симптомов в краткосрочной перспективе, но также и в оценке причин неоднородной симптоматики и оценки осуществимых стратегий для облегчения симптомов [25].

Вопрос терминологии, которую следует использовать для диагноза, не разрешен. В любом случае, независимо от используемого термина, важно найти понятное объяснение для пациента, чтобы он мог участвовать в процессе и смог понять природу заболевания. В связи с этим при самостоятельной оценке 49% пациентов отнесли благоприятный исход на счет лечения, описанного терапевтом [26].

Очень важно выслушать пациента с интересом, сочувствием и эмпатией (и терпением), а также уверить его с самого начала, например, подчеркнув, что это «непроизвольное» состояние и, вероятнее всего, результат нарушения нервных путей. Еще одна возможность — объяснить, что некоторые из симптомов связаны со стрессом, указав, что стресс является распространенной причиной многих физических заболеваний.

Еще одна возможность — показать пациенту с функциональными двигательными симптомами соответствующие физические симптомы (например, симптом Гювера); в случае правильного выполнения это может стать одной из самых полезных вещей, которые невролог может сделать для своих пациентов, убедив их в правильности диагноза и потенциальной обратимости симптомов [27].

Искренняя, располагающая, дающая надежду и профессиональная манера общения позволит установить, а также дать пациентам понимание, что такое двигательное расстройство, каковы его проявления и почему и когда оно развилось [28]. И снова, термин «функциональный» также можно использовать во время беседы о диагнозе с этой точки зрения.

Нам известно, что Ф/ПДР представляет собой «кризис для неврологии» [29] или выражает «языковой кризис» [30]. Нам нужно приобрести новые научные навыки для понимания связи между ментальной сферой и телом, которые были разделены сухим национализмом на протяжении веков; возможно, в конечном итоге утвердится цельное представление о том, что ментальную сферу больше не следует считать сущностью, направляющей, структурирующей и создающей чувство реальности, которое она воспринимает; она сама по себе тесно связана с этой реальностью и является наиболее загадочной ее частью.

## Литература

- Edwards MJ, Stone J, Lang AE. From psychogenic movement disorder to functional movement disorder: it's time to change the name // *Mov Disord* 2014; **29** (7): 849–52. doi: 10.1002/mds.25562.
- Fahn S, Olanow CW. Psychogenic movement disorders: they are what they are // *Mov Disord* 2014; **29** (7): 853–6. doi: 10.1002/mds.25899.
- Kranick S, Ekanayake V, Martinez V, Ameli R, Hallett M, Voon V. Psychopathology and psychogenic movement disorders // *Mov Disord* 2011; **26**:1844–50. doi: 10.1002/mds.23830.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*. Arlington, TX: American Psychiatric Publishing (2013).
- Stone J, La France WC Jr, Brown R, Spiegel D, Levenson JL, Sharpe M. Conversion disorder: current problems and potential solutions for DSM-5 // *J Psychosom Res* 2011; **71**: 369–76. doi: 10.1016/j.jpsychores.2011.07.005.
- Ganos C, Erro R, Bhatia KP, Tinazzi M. Comment on psychogenic versus functional movement disorders // *Mov Disord* 2014; **29** (13): 1696. doi: 10.1002/mds.26038.
- Edwards MJ, Bhatia KP. Functional (psychogenic) movement disorders: merging mind and brain // *Lancet Neurol* 2012; **11** (3): 250–60. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70310-6.
- Morgante F, Edwards MJ, Espay AJ. Psychogenic movement disorders // *Continuum (Minneapolis Minn)* 2013; **19** (5): 1383–96. doi: 10.1212/01.CON.0000436160.41071.79.
- Jankovic J. «Psychogenic» versus «functional» movement disorders? That is the question // *Mov Disord* 2014; **29** (13): 1697–8. doi: 10.1002/mds.26040.
- Kranick S, Gorrindo T, Hallett M. Psychogenic movement disorders and motor conversion: a road map for collaboration between neurology and psychiatry // *Psychosomatics* 2011; **52**: 109–16. doi: 10.1016/j.psym.2010.12.017.
- Nowak DA, Fink GR. Psychogenic movement disorders: a etiology, phenomenology, neuroanatomical correlates and the therapeutic approaches // *Neuroimage* 2009; **47** (3): 1015–25. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.04.082.
- Voon V, Gallea C, Hattori N, Bruno M, Ekanayake V, Hallett M, et al. The involuntary nature of conversion disorder // *Neurology* 2010; **74** (3): 223–8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ca00e9.
- Vuilleumier P. The neurophysiology of self-awareness disorders in conversion hysteria. In: Steven L, Tononi G, editors // *The Neurology of Consciousness*. London: Elsevier (2008). p. 299–300.
- Soon CS, Brass M, Heinze HJ, Haynes JD. Unconscious determinants of free decision in the human brain // *Nat Neurosci* 2008; **11** (5): 543–5. doi: 10.1038/nn.2112.
- Tononi G. *Phi: A Voyage from the Brain to the Soul*. New York, NY: Pantheon Books (2012).
- Hallett M. Physiology of psychogenic movement disorders // *J Clin Neurosci* 2010; **17**: 959–65. doi: 10.1016/j.jocn.2009.11.021.
- Stone J, Colyer M, Feltbower S, Carson A, Sharpe M. Psychosomatic: a systematic review of its meaning in newspaper articles // *J Psychosom Res* 2004; **45**: 87–90. doi: 10.1176/appi.psy.45.4.287.
- Miresco MJ, Kirmayer LJ. The persistence of mind-brain dualism in psychiatric reasoning about clinical scenarios // *Am J Psychiatry* 2006; **163** (5): 913–8. doi: 10.1176/appi.ajp.163.5.913.
- Skelton JR, Wearn AM, Hobbs FD. A concordance-based study of metaphoric expressions used by general practitioner and patients in consultation // *Br J Gen Pract* 2002; **52** (475): 114–8.
- Porcellii P, Todarello O. Psychological factors in medical disorders assessed with the diagnostic criteria for psychosomatic research // *Adv Psychosom Med* 2012; **32**: 108–17. doi: 10.1159/000330009.
- Zacchetti E, Castelnovo G, editors. *Clinica Psicologica in Psicomatica*. Milano: Franco Angeli (2014).
- Kompoliti K, Wilson B, Stebbins G, Bernard B, Hinson V. Immediate vs. delayed treatment of psychogenic movement disorders with short term psychodynamic psychotherapy: randomized clinical trial // *Parkinsonism Relat Disord* 2014; **20** (1): 60–3. doi: 10.1016/j.parkrelid.2013.09.018.
- Czarnecki K, Thompson JM, Seime R, Geda YE, Duffy JR, Ahlskog JE. Functional movement disorders: successful treatment with a physical therapy rehabilitation protocol // *Parkinsonism Relat Disord* 2012; **18** (3): 247–51. doi: 10.1016/j.parkrelid.2011.10.011.
- Dallochio C, Arbasino C, Klersy C, Marchioni E. The effects of physical activity on psychogenic movement disorders // *Mov Disord* 2010; **25** (4): 421–5. doi: 10.1002/mds.22952.
- Kissen DM. The significance of syndrome shift and late syndrome association in psychosomatic medicine // *J Nerv Ment Dis* (1963) **136**:34–42. doi: 10.1097/00005053-196301000-00004.
- Jankovic J, Thomas M. Psychogenic tremor and shaking. In: Hallett M, Fahn S, Jankovic J, Lang AE, Cloninger CR, Yudofsky C, editors. *Psychogenic Movement Disorders*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins (2006). p. 42–7.
- Stone J, Edwards M. Trick or treat? Showing patients with functional (psychogenic) motor symptoms their physical signs // *Neurology* 2012; **79** (3): 282–4. doi: 10.1212/WNL.0b013e31825fd63.
- Dallochio C. Psychogenic movement disorders. In: Uehara T, editor. *Psychiatric Disorders — Trends and Development*. Rijeka: In Tech (2011). p. 493–514.
- Hallett M. Psychogenic movement disorders: a crisis for neurology // *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006; **6**: 269–71. doi: 10.1007/s11910-006-0015-x.
- Hagger MS, Orbell S. A meta-analytic review of common-sense model of illness representations // *Psychol Health* 2003; **18**: 141–84. doi: 10.1080/088704403100081321.

# Факторы риска болезни Альцгеймера: внимание на стресс

(реферативный перевод)

**Источник:** *Frontiers in Pharmacology* 2019; 10: Article 976.

**Alessandra Caruso<sup>1</sup>, Ferdinando Nicoletti<sup>1,2</sup>, Alessandra Gaetano<sup>1</sup> и Sergio Scaccianoce<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Кафедра физиологии и фармакологии, Sapienza Università di Roma, Рим, Италия

<sup>2</sup> Отдел нейрофармакологических исследований, I. R. C. S. Neuromed, Поццилли, Италия

У уязвимых индивидов хронический и постоянный стресс является известным фактором риска нарушений, сопровождающих болезнь Альцгеймера (БА), таких как гипертензия, ожирение и метаболический синдром, а также психиатрических нарушений. Препаратов, изменяющих течение БА, не существует, и ни в одном из клинических исследований антиамилоидных препаратов (т. е. ингибиторов  $\beta$ - или  $\gamma$ -секретазы или моноклональных антител) 3 фазы не удалось достичь основных конечных точек. Существует много причин отсутствия эффективности антиамилоидных препаратов при БА, наиболее вероятные — позднее начало лечения, учитывая, что патофизиологические механизмы, лежащие в основе синаптической дисфункции и гибели нейронов, возникают на несколько десятилетий раньше появления клинических признаков БА. Следовательно, выявление факторов риска — необходимый шаг для раннего лечения БА при помощи потенциальных препаратов, изменяющих течение болезни. Доклинические исследования дают основания полагать, что стресс и обусловленная им активация системы гипоталамуса-гипофиза-надпочечников может индуцировать биохимические нарушения, напоминающие те, которые обнаруживаются во взятых при вскрытии образцах головного мозга больных БА (например, повышение содержания белка — предшественника амилоида и гиперфосфорилирование тау-белка). В этом обзоре мы критически анализируем современные знания, говорящие в пользу стресса как потенциального фактора риска БА.

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно Всемирной организации здравоохранения «фактор риска — любой атрибут, характеристика или воздействие на индивида, повышающее

вероятность развития заболевания или травмы» ([www.who.int/topics/risk\\_factors](http://www.who.int/topics/risk_factors)). Болезнь Альцгеймера (БА) — нейродегенеративное нарушение, характеризующееся прогрессирующим снижением когнитивных функций [30]. БА характеризуется гибелью нейронов и синапсов в коре головного мозга и гиппокампе [60]. Основные отличительные признаки БА — образование агрегатов  $\beta$ -амилоидного пептида ( $A\beta_{1-42}$ ) и нейрофибриллярные клубки из-за гиперфосфорилирования тау-белка. Эти гистологические процессы происходят в зонах мозга, играющих роль в памяти и регуляции эмоций [25, 35, 56]. Гиппокамп особенно уязвим для поврежденный нейронов, связанных с БА [34, 57]. Генетические исследования ранней семейной БА (рСБА) показали, что в основе БА лежит формирование агрегатов  $A\beta_{1-42}$ , а не гиперфосфорилирование. рСБА обусловлена мутациями в генах, кодирующих белок — предшественник амилоида- $\beta$  (APP) [24], пресенилин-1 (PSEN1) [77] и пресенилин-2 (PSEN2) [51, 69], и наследуется по аутосомно-доминантному типу [29]. Мутации PSEN1 ответственны за большинство случаев рСБА, тогда как мутации в APP и PSEN2 встречаются реже. Однако на основании этих данных была построена гипотеза так называемого «амилоидного каскада», согласно которой ключевую роль в провокации патологических и поведенческих изменений при БА играет нарушение регуляции образования и/или протеолитического расщепления  $\beta$ -амилоидного ( $A\beta$ ) пептида [74]. Хотя наши знания нейрпатологических и нейрохимических изменений, связанных с БА, очень усовершенствовались за последние десятилетия, современные методы лечения ограничены ингибиторами холинэстеразы и блокатором канала N-метил-D-аспартата (NMDA), мемантином. Ни один из этих препаратов не в состоянии замед-

лить прогрессирование БА. Разработано несколько препаратов, предположительно влияющих на течение болезни, и разработки продолжают в надежде замедлить ее прогрессирование. Действие большинства этих препаратов направлено на уменьшение образования или агрегации  $A\beta_{1-42}$  [2]. Результаты клинических исследований всех этих препаратов очень разочаровывают. Например, недавно завершённое рандомизированное клиническое исследование ингибитора  $\beta$ -секретазы (BACE1), фермента, расщепляющего APP, открывая N-концевой домен  $A\beta_{1-42}$ , не показало какого-либо замедления снижения когнитивной функции у больных БА; это дает основания полагать, что прогрессирование болезни зависит не только от формирования амилоида, либо для эффективности антиамилоидных препаратов лечение необходимо начинать за несколько лет до развития БА [21]. Всё научное сообщество было разочаровано отсутствием эффективности адуканумаба, моноклонального антитела к амилоиду, которое считали многообещающим на основании результатов клинического исследования фазы 1b [75]. Если неэффективность этих препаратов была обусловлена слишком поздним началом лечения, т. е. когда патофизиологические механизмы БА уже развились, исследования необходимо направить на выявление факторов риска, позволяющих достоверно прогнозировать развитие БА. Как подчеркивалось выше, у небольшой доли пациентов имеется рСБА, наследующаяся по аутосомно-доминантному типу. Шансы на наследование этой мутации детьми составляют 50%, и они являются естественными кандидатами на раннее лечение препаратами, потенциально способными изменить течение болезни. Аполипопротеин E4 (ApoE4) — наиболее известный фактор риска спорадической БА (кроме возраста), и люди, гомозиготные по  $\epsilon 4$  (ген, кодирующий ApoE4) и имеющие признаки амилоидоза мозга при ПЭТ в молодом возрасте, также являются кандидатами для раннего лечения. Возможно, что присутствие ApoE4 также позволяет прогнозировать ответ на медикаментозное лечение БА. Например, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) улучшают когнитивную функцию у больных БА с ApoE4 и определенными полиморфизмами АПФ [18, 19]. Однако лишь половина больных БА ApoE4-положительны, и наличие амилоидоза головного мозга лишь позволяет предположить развитие БА в последующем (у пожилых людей возможен амилоидоз головного мозга без БА).

Сердечно-сосудистые и метаболические нарушения, такие как гипертензия, диабет 2 типа, метаболический синдром, гиперхолестеринемия, нездоровое питание, низкая физическая и умственная

активность и курение могут повысить вероятность развития БА [4, 86]. Этот обзор написан, чтобы прокомментировать данные доклинических и клинических исследований, относящиеся к стрессу и глюкокортикоидам как факторам риска БА. Стресс активирует систему гипоталамуса-гипофиза-надпочечников (ГН), приводя к повышению концентрации глюкокортикоидных гормонов (кортизола у человека и кортикостерона у грызунов) в крови. Кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) гипоталамуса — основной стимулятор секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипофизом. АКТГ, в свою очередь, стимулирует образование глюкокортикоидов в коре надпочечников. Глюкокортикоиды играют решающую роль в адаптивных физиологических и поведенческих реакциях на стресс. Кроме того, глюкокортикоидные гормоны могут подавлять активацию системы ГН по механизму отрицательной обратной связи: основными мишенями отрицательной обратной связи, индуцируемой глюкокортикоидами, являются передняя доля гипофиза, гипоталамус и гиппокамп. Глюкокортикоиды связываются с двумя рецепторами: рецептор минералокортикоидов (РМ) и рецептор глюкокортикоидов (РГ). Оба они представляют собой лиганд-зависимые факторы транскрипции. Сродство РМ к глюкокортикоидам на порядок выше, чем РГ. При низких концентрациях глюкокортикоидов в крови, например в период минимальной концентрации во время суточного цикла, РМ полностью занят; и наоборот, активация РГ происходит при пиковой концентрации во время суточного цикла или в ответ на стрессовые события. Интересно, что в пирамидных нейронах CA1 и CA2 и в зернистых клетках зубчатой извилины гиппокампа наблюдается высокая экспрессия РМ и РГ [31]; эта область уязвима для БА [33]. Высказано предположение, что длительный стресс и возникающее в результате стойкое снижение концентрации кортизола в крови может быть потенциальным нейродегенеративным фактором для гиппокампа [3]. Однако недавние данные говорят о более сложных взаимоотношениях между стрессом и нейродегенерацией.

### **ДИСФУНКЦИЯ ГИПОТАЛАМУСА-ГИПОФИЗА-НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА**

Описанные клинические случаи гиперкортицизма у больных БА дают основания предполагать причинную роль глюкокортикоидов в БА [9, 15, 28, 32, 36, 42, 61, 63, 66, 84]. Однако следует учитывать, что некоторая степень стресса возможна при состояниях, сопровождающихся физическими или психическими страданиями, особенно



если пациенты способны осознать нарушение памяти; это один из первых симптомов, на которые жалуются больные БА [73]. Нарушение регуляции кортикотропной системы отмечается при депрессии, диабете и метаболическом синдроме. Предполагается, что эти клинические состояния повышают риск развития БА в последующем [38, 62, 71]. В частности, сообщалось, что у пациентов, испытавших депрессию в пожилом возрасте, но не в среднем или молодом возрасте, риск БА был вдвое выше [5, 79]. Анализ однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) у больных БА говорит в пользу гипотезы о том, что повышенные концентрации глюкокортикоидов повышают риск БА. de Quervain et al. [17] проанализировали ОНП 10 генов, связанных с глюкокортикоидами, у 814 больных БА. Они обнаружили связь между БА и редким гаплотипом 5» — регулирующей области гена, кодирующего 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназу 1 типа (11 $\beta$ -HSD1), также известную как кортизонредуктаза, которая катализирует превращение кортизола в биологически инертное 11-кето-производное (кортизон). Таким образом, у субъектов с этим редким гаплотипом и сниженной транскрипцией 11 $\beta$ -HSD1 инактивация глюкокортикоидов снижена, что, в свою очередь, связано с повышенной восприимчивостью к клиническим проявлениям БА. И наоборот, у субъектов с полиморфизмом гена PГ (NR3C1) риск развития БА снижен [83]. Точнее, у носителей аллеля ER22/23EK (примерно 7% населения) риск развития деменции снижен. Присутствие аллеля ER22/23EK ведет к сниженной чувствительности PГ к глюкокортикоидам [72].

Несколько наборов данных дают основания предполагать тесную взаимосвязь между воспалением в нервной ткани и БА (недавний обзор см. в работе Nichols et al. [59]). В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании 138 больных БА получали преднизон (10 мг в сутки в течение года). Лечение глюкокортикоидами не только не смогло замедлить снижение когнитивной функции по шкале оценки болезни Альцгеймера, но и привело к более выраженным изменениям поведения по краткой психиатрической шкале оценки [1]. Эти данные указывают на возможное вредоносное действие глюкокортикоидов при БА. В некоторых клинических исследованиях изучали эффекты антагониста рецептора глюкокортикоидов, мифепристона, у больных БА [6, 16]. Хотя после 6-недельного курса лечения мифепристоном в дозе 200 мг было отмечено значительное улучшение когнитивной функции [65], в настоящее время исследования антагонистов глюкокортикоидов при БА не проводятся.

## ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СТРЕССА КАК ФАКТОРА РИСКА БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Доклинические исследования роли глюкокортикоидов как фактора риска БА проводились главным образом на трансгенных (Tg) мышах, например мышах Tg2576, экспрессирующих человеческий APP и несущих шведскую мутацию (KM670/671NL), мышах с двойной мутацией APP и PSEN1, а также мышах 3xTgAD с тройной мутацией APP (шведская мутация), PSEN1 (M146V) и P301L в гене, кодирующем тау-белок (MAPT) [26]. Однако важно отметить, что у трансгенных мышей удается воспроизвести особенности pCBA, характерные лишь для 3% случаев БА [8], значимым ограничением также является малая продолжительность жизни мышей. Для индукции «БА-подобной» патологии у крыс применялись инъекции олигомеров A $\beta$ <sub>1-42</sub>, тау-белка или эксайтотоксина в желудочки мозга или гиппокамп (недавний обзор см. в работе Shree et al. [76]). В экспериментах как с трансгенными, так и нетрансгенными животными влияние стресса изучали, подвергая животных стрессу разной длительности либо вводя глюкокортикоиды (природный гормон кортикостерон или синтетический длительно действующий глюкокортикоид дексаметазон, избирательно действующий на PГ). Некоторые авторы исследований изучали роль KPG независимо от его функции в регуляции системы ГГН и потенциальную возможность применения антагонистов рецептора KPG в качестве препаратов, способных изменить течение БА [68]. Одним из первых экспериментов, показавших связь между стрессовыми гормонами и БА-подобной патологией нервной системы, было многократное (в течение 7 дней) введение кортикостерона крысам, при котором было доказано усиление гиперфосфорилирования тау-белка, индуцированное каиновой кислотой [22]. Также было обнаружено, что введение дексаметазона крысам усиливает экспрессию APP в коре головного мозга, мозжечке и стволе мозга [10]. Влияние глюкокортикоидов на обработку APP и выработку A $\beta$ <sub>1-42</sub> также исследовался на мышах 3xTgAD, у которых введение дексаметазона в течение 7 дней вызывало значительное повышение количества растворимого и нерастворимого A $\beta$ <sub>1-42</sub> в гиппокампе, коре и миндалевидном теле, а также приводило к аномальной локализации тау-белка в соматодендритном отделе [27]. Кроме того, в клетках нейробластомы N2A, инкубировавшихся с дексаметазоном или кортикостероном, обнаружена усиленная экспрессия как APP, так и BACE, приводящая к усиленной выработке A $\beta$ <sub>1-42</sub>. Интересно, что у мышей 3xTgAD показано зависимое от возраста повышение концентрации кортизола в сыворотке, наблюдавшееся уже

в возрасте 9 месяцев [27]. Хотя введение глюкокортикоидов лишь частично имитирует гормональные условия при индуцированной стрессом активации системы ГН, вышеописанные данные подготовили почву для изучения влияния стресса (разной интенсивности и длительности) на нейропатологию БА. В одной из популярных моделей БА трансгенные мыши экспрессируют человеческий APP с лондонской мутацией (V717I). При помощи этой модели было показано, что воздействие длительного (8 месяцев) стресса приводит к нарушениям способности к обучению и памяти, усилению отложения внеклеточных амилоидных бляшек и иммунореактивности APP и  $A\beta_{1-42}$  в нейронах, а также нейродегенерации в гиппокампе и коре [41]. Трансгенные мыши Tg2576, экспрессирующие человеческий APP с шведской мутацией (K670M/N671L), использовались для изучения эффектов стресса, связанного с ограничением подвижности (два часа в день 16 дней подряд) [45]. Стресс быстро усиливал формирование бляшек, накопление нерастворимого  $A\beta$  и атрофию дендритов нейронов коры [45]. Кроме того, стресс в результате ограничения подвижности приводил к дезактивации матриксных металлопротеиназ-2 (ММП-2), которые, сходно с ММП-9, участвуют в клиренсе  $A\beta$  [70]. В этом же исследовании авторы показали, что дезактивацию ММП-2 и патологию  $A\beta$  удается полностью предотвратить введением антагониста рецептора КРФ, NBI 27914, что говорит в пользу гипотезы о чрезмерной активации системы ГН как способствующего фактора развития БА-подобной патологии, индуцированной стрессом. Гипотеза о том, что дезактивация ММП-2 является связующим звеном между стрессом и патологией БА, подтверждается следующими данными: i) в нейронах коры, на которые воздействовали кортикостероном, экспрессия ММП-2 снижалась [45]; ii) инфузия ингибитора ММП-2, GM6001, усиливала формирование  $A\beta$  у мышей Tg2576 [87]; и iii) активность ММП-2 в париетальной коре мышей Tg2576 была снижена [45].

Гиперфосфорилирование тау-белка — молекулярный отличительный признак как наследственных, так и спорадических форм БА. Гиперфосфорилированный тау-белок играет ключевую патогенетическую роль в дисфункции нейронов при БА, так как накапливается в форме нерастворимых агрегатов и нейрофибриллярных клубков с последующим нарушением аксонного транспорта [23, 39]. Показано, что нейронные клеточные линии, экспрессирующие человеческий гомолог тау-белка (P312-htau) в результате биоинженерной модификации, становятся восприимчивее к нейротоксическому действию  $A\beta_{1-42}$  под воздействием дексаметазона, который также приводит к выра-

женному повышению гиперфосфорилирования тау-белка в конкретных эпитопах, играющих роль в нейропатологии БА. Конкретнее, воздействие дексаметазона снижало кругооборот тау и, следовательно, усиливало его накопление в цитоплазме. Эти эффекты исчезали при фармакологической блокаде РГ мифепристоном; это указывает, что активация РГ опосредует влияние глюкокортикоидов на тау-белок. Гиперфосфорилирование тау-белка в конечном итоге опосредовалось РГ-зависимой активацией циклин-зависимой киназы-5 (ЦЗК5) и гликогенсинтазой-киназой-3 $\beta$  (ГСК3 $\beta$ ) [81]. Влияние стресса на гиперфосфорилирование тау-белка активно изучается в последние годы. Sotiropoulos et al. [80] обнаружили, что воздействие непредсказуемого хронического (один месяц) стресса индуцирует гиперфосфорилирование тау-белка в гиппокампе и предлобной коре крыс Вистар. Эти авторы также показали, что введение дексаметазона в течение 14 дней имитировало влияние стресса в виде усиления гиперфосфорилирования тау-белка, индуцированного  $A\beta$ , что согласуется с гипотезой о том, что действие стресса опосредовано глюкокортикоидами. Как стресс, так и введение глюкокортикоидов активировали ГСК3 $\beta$  и ЦЗК5, а также кальций-кальмодулин-зависимую протеинкиназу-II, путь MAP-киназы и путь JUN-киназы в гиппокампе и предлобной коре и вызывали ухудшение памяти, зависимой от гиппокампа и предлобной коры. На основании этих данных авторы пришли к заключению, что постоянный стресс посредством гиперсекреции глюкокортикоидов может влиять на возникновение и прогрессирование БА, и подчеркнули роль гиперфосфорилирования тау-белка во влиянии стресса на БА. КРФ — основная движущая сила, регулирующая как тоническую, так и фазовую активацию системы ГН. Однако в нескольких исследованиях проверялась гипотеза о возможной причинной роли КРФ в БА независимо от секреции АКТГ и глюкокортикоидов. Rissman с сотрудниками показали, что удаление надпочечников не предотвращает гиперфосфорилирование тау-белка под действием стресса, тогда как гиперфосфорилирование отсутствовало у мышей без рецептора КРФ (CRFR1), которым вводили селективный антагонист CRFR1 (анталармин). Это дает основания предполагать, что КРФ индуцирует патологию тау по центральному механизму, независимому от активации системы ГН [67]. Они использовали две модели БА с помощью мышей Tg2576, экспрессирующих APPK670/671L, и PS19, экспрессирующих человеческий мутантный тау-белок P301S. Также они использовали два протокола вызывания стресса: стресс из-за длительного ограничения подвижности (СДОП) и хронический

непредсказуемый стресс (ХНС), в обоих случаях на протяжении месяца. И у Tg2576, и у PS19 СДОП, в отличие от ХНС, повышал содержание  $A\beta_{1-42}$  и гиперфосфорилированного тау-белка в гиппокампе и лобной коре. Кроме того, СДОП, но не ХНС, вызывал нарушения памяти, зависимой от гиппокампа. В очевидном противоречии с гипотезой о центральной роли глюкокортикоидов в связи стресса и БА, у мышей PS19, которым имплантировали гранулы, высвобождающие кортикостерон, не обнаружено повышения количества гиперфосфорилированного тау-белка. В противоположность этому инъекция антагониста КРФ, NBI 27914, за 15 минут до ограничения подвижности с целью индукции стресса предотвращала накопление тау-белка и нарушение памяти. В пользу гипотезы о центральной роли КРФ

в возникновении БА-подобной нейропатологии дополнительно говорит повышение фосфорилирования тау-белка в гиппокампе у трансгенных мышей с чрезмерной экспрессией КРФ, а отсутствие CRFR1 у трансгенных мышей с двойной мутацией APP и PS1 снижало накопление  $A\beta$  в нескольких областях мозга [11]. Интригующие результаты представлены в работе Kvetnansky et al. [44], которые использовали мышей с неактивным геном КРФ; они показали, что КРФ потенцировал фосфорилирование тау-белка во время острого стресса, но подавлял фосфорилирование в ответ на повторяющийся стресс. Хотя точный механизм (-ы), по которым КРФ усугубляет нейропатологию БА, всё еще предстоит установить, исследования с культурами нейронов показали, что фосфорилирование тау-белка, индуцированное КРФ, мешает энергетическим процессам в нейронах и препятствует аксонному транспорту митохондрий [46].

Недавно было высказано предположение, что изменение локализации тау-белка является значимым патофизиологическим механизмом БА [37, 46, 82, 88]. Значительный пласт доказательств дает основания полагать, что гиперфосфорилированный тау-белок расстраивает функцию синапсов, нарушая передачу возбуждающих импульсов [14, 40, 85] и приводя к нарушению способности к обучению и памяти [43]. У мышей с чрезмерной экспрессией APP (мышей APP23), скрещенных с тау-трансгенными мышами, перераспределение гиперфосфорилированного тау-белка из аксонов в дендриты усиливало локализацию Fyn в постсинаптическом уплотнении. Fyn, в свою очередь, фосфорилирует субъединицу GluN2B рецепторов NMDA у Y1472, приводя к эксайтотоксической нисходящей сигнализации [40]. Прямое действие глюкокортикоидов, приводящее к изменению локализации тау-белка, изучалось Pinheiro с сотрудниками [64]. У самцов крыс Вистар длительное (14 дней) воздействие дексаметазона приводило к накоплению тау-белка в цитозоле и дендритах гиппокампа, однако содержание Fyn, что интересно, не изменялось. Дополнительные доказательства зависимости между гиперсекрецией глюкокортикоидов под действием стресса и измененным высвобождением тау-белка в синапсах представлены в работе Lopes et al. [53], которые использовали мышей дикого типа и тау-нокаутных мышей.

У мышей дикого типа воздействие ХНС на протяжении 6 месяцев вызывало нарушения поведения, а также изменение локализации тау-белка в синапсах и повышение содержания Fyn во фракциях постсинаптических уплотнений. Ни один из этих эффектов не наблюдался у мышей, лишенных тау.



**Рисунок.** У уязвимых индивидов стресс повышает риск развития болезни Альцгеймера

Интересно, что, в противоположность мышам дикого типа, у мышей с неактивным геном тау концентрации кортикостерона в плазме не изменялись в ответ на ХНС, а также после ограничения подвижности для моделирования острого стресса. Все эти данные в совокупности дают основания полагать, что состояние фосфорилирования тау-белка играет важную роль в зависимости между устойчивым стрессом и синаптической патологией при БА. Если хроническое повышение концентрации глюкокортикоидов способствует развитию или усугублению БА (см. также [53, 23]), это могло бы стать мишенью для воздействия препаратов для лечения БА и других тау-патологий. Несколько исследований показали, что негативный опыт в детстве не только повышает вероятность развития тревожности, депрессии и злоупотребления препаратами, но и усиливает восприимчивость к нескольким клинически значимым заболеваниям [7, 20]. Экспериментальные данные поддерживают гипотезу о том, что опыт в раннем возрасте может повлиять на реакцию коры надпочечников на стресс во взрослой жизни, что, в свою очередь, может вызвать когнитивную дисфункцию [13]. Превосходный обзор зависимости между событиями в ранней жизни и БА см. в работе Lesuis et al. [49]. Здесь мы сосредоточимся на основных данных, связанных с перинатальным стрессом и БА. Стресс в результате ограничения подвижности у беременных мышей APPswe/PS1dE9 на первой неделе гестации вызывал зависимые от пола поведенческие и гистологические изменения у потомства. У взрослых самцов из такого потомства обнаружены нарушения пространственной памяти, тогда как самки показывали лучшие результаты в задачах на пространственную память и, что интересно, у них было меньше бляшек в гиппокампе [78]. Соответственно, часто указывается, что влияние стресса на ранних этапах жизни на траекторию развития ЦНС зависит от пола [52, 58]. У самцов мышей APPswe/PS1dE9 ранний постнатальный стресс (со 2-го по 9-й день после рождения) в форме сниженной доступности материала для подстилки и гнезда увеличивал количество бляшек и снижал пластичность синапсов во взрослой жизни [50]. Ритузол, препарат, снижающий высвобождение глутамата, предотвращал эффекты стресса на ранних стадиях жизни, когда его добавляли к питьевой воде начиная с отъема от самки. Эффекты стресса на ранних стадиях жизни также оценивались на грызунах дикого типа. У крыс Вистар ежедневное отделение от матери в первые три недели жизни вызывало когнитивные нарушения у самцов во взрослом возрасте, а также повышало содержание A $\beta$ 40 и A $\beta$ 42 в гиппокампе. Эти явления на-

блюдались параллельно с усиленной экспрессией BACE1 и гиперфосфорилированного тау-белка [54]. В противоположность этому содержание в обогащенной и «позитивной» среде на ранних этапах постнатального развития защищало от развития связанной с БА нейропатологии и нарушений когнитивных функций. В этих экспериментах чаще всего использовали ручные манипуляции с новорожденными. Манипуляции с новорожденными способствуют усиленной заботе самки и вызывают постоянные нейрохимические и поведенческие изменения у взрослого потомства [55]. Lesuis et al. [48] изучали последствия манипуляций с новорожденными со 2-го по 9-й день после рождения у мышей APPswe/PS1dE9. Во взрослом возрасте (11 месяцев) у мышей, с которыми производили ручные манипуляции в период новорожденности, показано сниженное количество амилоида в гиппокампе вместе с лучшими результатами в экспериментах с обучением (например, t-образный лабиринт и контекстуальная память о событии, вызывающем страх). Показано, что у бигенных мышей APP-V7171 x Tau-T301P (biAT) манипуляции с новорожденными снижали накопление A $\beta$  в гиппокампе и продлевали жизнь [47]. И наконец, у мышей 3xTg-AD, с которыми регулярно производили манипуляции с рождения до отъема (21-й день после рождения), показаны лучшие результаты пространственного обучения и исследовательского поведения [12].

## ВЫВОДЫ

За последние годы наши знания о патогенетических механизмах БА значительно усовершенствовались. Несколько доклинических исследований показали, что стресс является потенциальным фактором риска БА (рисунок). Однако из-за выраженных индивидуальных различий в восприятии стресса и способности справиться с ним на данный момент сложно сделать какие-либо обобщения. Тем не менее мы полагаем, что поведенческие, психологические или фармакологические стратегии, направленные на повышение устойчивости к стрессу, могут отсрочить возникновение или замедлить прогрессирование БА.

## Литература

1. Aisen P. S., Davis K. L., Berg J. D., Schafer K., Campbell K., Thomas R. G., et al. (2000). A randomized controlled trial of prednisone in Alzheimer's disease. Alzheimer's disease cooperative study // *Neurology* 54, 588–593. doi: 10.1212/WNL.54.3.588.
2. Anand A., Patience A. A., Sharma N., and Khurana N. (2017). The present and future of pharmacotherapy of Alzheimer's disease: a comprehensive review // *Eur. J. Pharmacol.* 815, 364–375. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.09.043.
3. Angelucci L. (2000). The glucocorticoid hormone: from pedestal to dust and back // *Eur. J. Pharmacol.* 405, 139–147. doi: 10.1016/S0014-2999(00)00547-1.
4. Barnard N. D., Bush A. I., Ceccarelli A., Cooper J., de Jager C. A., Erickson K. I., et al. (2014). Dietary and lifestyle guidelines for the prevention of Alzheimer's disease // *Neurobiol. Aging* 35 Suppl 2, S74—S78. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.033.



5. Barnes D. E., Yaffe K., Byers A. L., McCormick M., Schaefer C., and Whitmer R. A. (2012). Midlife vs late-life depressive symptoms and risk of dementia: differential effects for Alzheimer disease and vascular dementia // *Arch. Gen. Psychiatry* 69, 493–498. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.1481.
6. Belanoff J. K., Jurik J., Schatzberg L. D., DeBattista C., and Schatzberg A. F. (2002). Slowing the progression of cognitive decline in Alzheimer's disease using mifepristone // *J. Mol. Neurosci.* 19, 201–206. doi: 10.1007/s12031-002-0033-3.
7. Berg M. T., Simons R. L., Barr A., Beach S. R. H., and Philibert R. A. (2017). Childhood/Adolescent stressors and allostatic load in adulthood: support for a calibration model // *Soc. Sci. Med.* 193, 130–139. doi: 10.1016/j.socscimed.2017.09.028.
8. Bird T. D. (1999). *Early-Onset Familial Alzheimer Disease*. Adam M. P., Ardingner HH, Pagon RA, editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1236/>.
9. Bruno G., Scaccianoce S., Bonamini M., Patacchioli F. R., Cesarino F., Grassini P., et al. (1995). Acetyl-L-carnitine in Alzheimer disease: a short-term study on CSF neurotransmitters and neuropeptides // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 9, 128–131. doi: 10.1097/00002093-199509030-00002.
10. Budas G., Coughlan C. M., Seckl J. R., and Breen K. C. (1999). The effect of corticosteroids on amyloid beta precursor protein/amyloid precursor-like protein expression and processing *in vivo* // *Neurosci. Lett.* 276, 61–64. doi: 10.1016/S0304-3940(99)00790-9.
11. Campbell S. N., Zhang C., Roe A. D., Lee N., Lao K. U., Monte L., et al. (2015). Impact of CRFR1 ablation on amyloid- $\beta$  production and accumulation in a mouse model of Alzheimer's disease // *J. Alzheimers Dis.* 45, 1175–1184. doi: 10.3233/JAD-142844.
12. Canete T., Blazquez G., Tobena A., Gimenez-Llort, L., and Fernandez-Teruel, A. (2015). Cognitive and emotional alterations in young Alzheimer's disease (3xTgAD) mice: effects of neonatal handling stimulation and sexual dimorphism // *Behav. Brain Res.* 281, 156–171. doi: 10.1016/j.bbr.2014.11.004
13. Chen Y., and Baram T. Z. (2016). Toward understanding how early-life stress reprograms cognitive and emotional brain networks // *Neuropsychopharmacology* 41, 197–206. doi: 10.1038/npp.2015.181.
14. Crimins J. L., Pooler A., Polydoro M., Luebke J. I., and Spire-Jones T. L. (2013). The intersection of amyloid  $\beta$  and tau in glutamatergic synaptic dysfunction and collapse in Alzheimer's disease // *Ageing Res. Rev.* 12, 757–763. doi: 10.1016/j.arr.2013.03.002.
15. Curto M., Martocchia A., Ferracuti S., Comite F., Scaccianoce S., Girardi P., et al. (2017). Increased total urinary cortisol (tUC) and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) ratio in Alzheimer disease (AD) — affected patients // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 31, 173–176. doi: 10.1097/WAD.0000000000000156.
16. De Battista C., and Belanoff J. (2005). C-1073 (mifepristone) in the adjunctive treatment of Alzheimer's disease // *Curr. Alzheimer Res.* 2, 125–129. doi: 10.2174/1567205053585954.
17. de Quervain D. J.-F., Poirier R., Wollmer M. A., Grimaldi L. M. E., Tsolaki M., Streffer J. R., et al. (2004). Glucocorticoid-related genetic susceptibility for Alzheimer's disease // *Hum. Mol. Genet.* 13, 47–52. doi: 10.1093/hmg/ddg361.
18. de Oliveira F. F., Bertolucci P. H. F., Chen E. S., and Smith M. C. (2014). Brain-penetrating angiotensin-converting enzyme inhibitors and cognitive change in patients with dementia due to Alzheimer's disease // *J. Alzheimers Dis.* 42 Suppl 3, S321 — S324. doi: 10.3233/JAD-132189.
19. de Oliveira F. F., Chen E. S., Smith M. C., and Bertolucci P. H. F. (2018). Pharmacogenetics of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with Alzheimer's disease dementia // *Curr. Alzheimer Res.* 15, 386–398. doi: 10.2174/1567205014666171016101816.
20. Dich N., Hansen A. M., Avlund K., Lund R., Mortensen E. L., Bruunsgaard H., et al. (2015). Early life adversity potentiates the effects of later life stress on cumulative physiological dysregulation // *Anxiety Stress Coping* 28, 372–390. doi: 10.1080/10615806.2014.969720.
21. Egan M. F., Kost J., Tariot P. N., Aisen P. S., Cummings J. L., Vellas B., et al. (2018). Randomized trial of verubecestat for mild-to-moderate Alzheimer's disease // *N. Engl. J. Med.* 378, 1691–1703. doi: 10.1056/NEJMoa1706441.
22. Elliott E. M., Mattson M. P., Vanderklip S., Lynch G., Chang I., and Sapolsky R. M. (1993). Corticosterone exacerbates kainate-induced alterations in hippocampal tau immunoreactivity and spectrin proteolysis *in vivo* // *J. Neurochem.* 61, 57–67. doi: 10.1111/j.1471-4159.1993.tb03537.x.
23. Fitzpatrick A. W. P., Falcon B., He S., Murzin A. G., Murshudov G., Garringer H. J., et al. (2017). Cryo-EM structures of tau filaments from Alzheimer's disease // *Nature* 547, 185–190. doi: 10.1038/nature23002.
24. Goate A. (2006). Segregation of a missense mutation in the amyloid beta-protein precursor gene with familial Alzheimer's disease // *J. Alzheimers Dis.* 9, 341–347. doi: 10.3233/JAD-2006-95338.
25. Gomez-Isla T., Price J. L., McKeel D. W., Jr, Morris J. C., Growdon J. H., and Hyman B. T. (1996). Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease // *J. Neurosci.* 16, 4491–4500. doi: 10.1523/JNEUROSCI.16-14-04491.1996.
26. Gotz J., Bodea L.-G., and Goedert M. (2018). Rodent models for Alzheimer disease // *Nat. Rev. Neurosci.* 19, 583–598. doi: 10.1038/s41583-018-0054-8.
27. Green K. N., Billings L. M., Roozendaal B., McGaugh J. L., and La Ferla F. M. (2006). Glucocorticoids increase amyloid-beta and tau pathology in a mouse model of Alzheimer's disease // *J. Neurosci.* 26, 9047–9056. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2797-06.2006.
28. Greenwald B. S., Mathe A. A., Mohs R. C., Levy M. L., Johns C. A., and Davis K. L. (1986). Cortisol and Alzheimer's disease, II: Dexamethasone suppression, dementia severity, and affective symptoms // *Am. J. Psychiatry* 143, 442–446. doi: 10.1176/ajp.143.4.442.
29. Guerreiro R. J., Gustafson D. R., and Hardy J. (2012). The genetic architecture of Alzheimer's disease: beyond APP, PSENs and APOE // *Neurobiol. Aging* 33, 437–456. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.03.025.
30. Hampel H., Schneider L. S., Giacobini E., Kivipelto M., Sindi S., Dubois B., et al. (2015). Advances in the therapy of Alzheimer's disease: targeting amyloid beta and tau and perspectives for the future // *Expert Rev. Neurother.* 15, 83–105. doi: 10.1586/14737175.2015.995637.
31. Han F., Ozawa H., Matsuda K.-I., Nishi M., and Kawata M. (2005). Colocalization of mineralocorticoid receptor and glucocorticoid receptor in the hippocampus and hypothalamus // *Neurosci. Res.* 51, 371–381. doi: 10.1016/j.neures.2004.12.013.
32. Hatzinger M., Zbrun A., Hemmeter U., Seifritz E., Baumann F., Holsboer-Trachsler E., et al. (1995). Hypothalamic-pituitary-adrenal system function in patients with Alzheimer's disease // *Neurobiol. Aging* 16, 205–209. doi: 10.1016/0197-4580(94)00159-6.
33. Henneman W. J. P., Sluimer J. D., Barnes J., van der Flier W. M., Sluimer I. C., Fox N. C., et al. (2009). Hippocampal atrophy rates in Alzheimer disease: added value over whole brain volume measures // *Neurology* 72, 999–1007. doi: 10.1212/01.wnl.0000344568.09360.31.
34. Hollands C., Bartolotti N., and Lazarov O. (2016). Alzheimer's disease and hippocampal adult neurogenesis; exploring shared mechanisms // *Front. Neurosci.* 10, 178. doi: 10.3389/fnins.2016.00178.
35. Holtzman D. M., Morris J. C., and Goate A. M. (2011). Alzheimer's disease: the challenge of the second century // *Sci. Transl. Med.* 3, 77sr1. doi: 10.1126/scitranslmed.3002369.
36. Hoogendijk W. J. G., Meynen G., Endert E., Hofman M. A., and Swaab D. F. (2006). Increased cerebrospinal fluid cortisol level in Alzheimer's disease is not related to depression // *Neurobiol. Aging* 27, 780. e1–780. e2. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.07.017.
37. Hoover B. R., Reed M. N., Su J., Penrod R. D., Kotilinek L. A., Grant M. K., et al. (2010). Tau mislocalization to dendritic spines mediates synaptic dysfunction independently of neurodegeneration // *Neuron* 68, 1067–1081. doi: 10.1016/j.neuron.2010.11.030.
38. Huang C.-C., Chung C.-M., Leu H.-B., Lin L.-Y., Chiu C.-C., Hsu C.-Y., et al. (2014). Diabetes mellitus and the risk of Alzheimer's disease: a nationwide population-based study // *PLoS One* 9, e87095. doi: 10.1371/journal.pone.0087095.
39. Iqbal K., Liu F., Gong C.-X., and Grundke-Iqbal I. (2010). Tau in Alzheimer disease and related tauopathies // *Curr. Alzheimer Res.* 7, 656–664. doi: 10.2174/156720510793611592.
40. Ittner L. M., Ke Y. D., Delerue F., Bi M., Gladbach A., van Eersel J., et al. (2010). Dendritic function of tau mediates amyloid-beta toxicity in Alzheimer's disease mouse models // *Cell* 142, 387–397. doi: 10.1016/j.cell.2010.06.036.
41. Jeong Y. H., Park C. H., Yoo J., Shin K. Y., Ahn S.-M., Kim H.-S., et al. (2006). Chronic stress accelerates learning and memory impairments and increases amyloid deposition in APPV7171–CT100 transgenic mice, an Alzheimer's disease model // *FASEB J.* 20, 729–731. doi: 10.1096/fj.05-4265fje.
42. Johansson L., Guo X., Waern M., Ostling S., Gustafson D., Bengtsson C., et al. (2010). Midlife psychological stress and risk of dementia: a 35-year longitudinal population study // *Brain* 133, 2217–2224. doi: 10.1093/brain/awq116.
43. Kimura T., Yamashita S., Fukuda T., Park J.-M., Murayama M., Mizoroki T., et al. (2007). Hyperphosphorylated tau in parahippocampal cortex impairs place learning in aged mice expressing wild-type human tau // *EMBO J.* 26, 5143–5152. doi: 10.1038/sj.emboj.7601917.
44. Kvetnansky R., Novak P., Vargovic P., Lejavova K., Horvathova L., Ondicova K., et al. (2016). Exaggerated phosphorylation of brain tau protein in CRH KO mice exposed to repeated immobilization stress // *Stress* 19, 395–405. doi: 10.1080/10253890.2016.1183119.
45. Lee K.-W., Kim J.-B., Seo J.-S., Kim T.-K., Im J.-Y., Baek I.-S., et al. (2009). Behavioral stress accelerates plaque pathogenesis in the brain of Tg2576 mice *via* generation of metabolic oxidative stress // *J. Neurochem.* 108, 165–175. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05769.x.
46. Le M. H., Weissmiller A. M., Monte L., Lin P. H., Hexom T. C., Natera O., et al. (2016). Functional impact of corticotropin-releasing factor exposure on tau phosphorylation and axon transport // *PLoS One* 11, e0147250. doi: 10.1371/journal.pone.0147250.
47. Lesuis S. L., Maurin H., Borghgraef P., Lucassen P. J., Van Leuven F., and Krugers H. J. (2016). Positive and negative early life experiences differentially modulate long term survival and amyloid protein levels in a mouse model of Alzheimer's disease // *Oncotarget* 7, 39118–39135. doi: 10.18632/oncotarget.9776.
48. Lesuis S. L., van Hoek B. A. C. E., Lucassen P. J., and Krugers H. J. (2017). Early postnatal handling reduces hippocampal amyloid plaque formation and enhances cognitive performance in APP<sup>swe</sup>/PS1<sup>DE9</sup> mice at middle age // *Neurobiol. Learn. Mem.* 144, 27–35. doi: 10.1016/j.nlm.2017.05.016.
49. Lesuis S. L., Hoeijmakers L., Korosi A., de Rooij S. R., Swaab D. F., Kessels H. W., et al. (2018). Vulnerability and resilience to Alzheimer's disease: early life conditions modulate neu-

- rathology and determine cognitive reserve // *Alzheimers. Res. Ther.* 10, 95. doi: 10.1186/s13195-018-0422-7.
50. Lesuis S. L., Kaplick P. M., Lucassen P. J., and Krugers H. J. (2019). Treatment with the glutamate modulator riluzole prevents early life stress-induced cognitive deficits and impairments in synaptic plasticity in APPsw/PS1dE9 mice // *Neuropharmacology* 7, 39118–39135. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.02.023.
  51. Levy-Lahad E., Wasco W., Poorkaj P., Romano D. M., Oshima J., Pettingell W. H., et al. (1995). Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus // *Science* 269, 973–977. doi: 10.1126/science.7638622.
  52. Loi M., Mossink J. C. L., Meerhoff G. F., Den Blaauwen J. L., Lucassen P. J., and Joels M. (2017). Effects of early-life stress on cognitive function and hippocampal structure in female rodents // *Neuroscience* 342, 101–119. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.08.024.
  53. Lopes S., Vaz-Silva J., Pinto V., Dalla C., Kokras N., Bedenk B., et al. (2016). Tau protein is essential for stress-induced brain pathology // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 113, E3755 — E3763. doi: 10.1073/pnas.1600953113.
  54. Martisova E., Aisa B., Guereño G., and Ramirez M. J. (2013). Effects of early maternal separation on biobehavioral and neuropathological markers of Alzheimer's disease in adult male rats // *Curr. Alzheimer Res.* 10, 420–432. doi: 10.2174/1567205011310040007.
  55. Meaney M. J. (2001). Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations // *Annu. Rev. Neurosci.* 24, 1161–1192. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.1161.
  56. Murray C., Viehman A., and Lippa C. F. (2006). The corpus callosum in Pick's disease, Alzheimer's disease, and amyotrophic lateral sclerosis: gliosis implies possible clinical consequence // *Am. J. Alzheimers. Dis. Other Dement.* 21, 37–43. doi: 10.1177/153331750602100111.
  57. Mu Y., and Gage F. H. (2011). Adult hippocampal neurogenesis and its role in Alzheimer's disease // *Mol. Neurodegener.* 6, 85. doi: 10.1186/1750-1326-6-85.
  58. Naninck E. F. G., Hoesjmakers L., Kakava-Georgiadou N., Meesters A., Lazic S. E., Lucassen P. J., et al. (2015). Chronic early life stress alters developmental and adult neurogenesis and impairs cognitive function in mice // *Hippocampus* 25, 309–328. doi: 10.1002/hipo.22374.
  59. Nichols M. R., St-Pierre M., Wendeln A., Makoni N. J., Gouwens L. K., Garrad E. C., et al. (2019). Inflammatory mechanisms in neurodegeneration // *J. Neurochem.* 149, 562–581. doi: 10.1111/jnc.14674.
  60. Nistico R., Pignatelli M., Piccinin S., Mercuri N. B., and Collingridge G. (2012). Targeting synaptic dysfunction in Alzheimer's disease therapy // *Mol. Neurobiol.* 46, 572–587. doi: 10.1007/s12035-012-8324-3.
  61. Ouanes S., and Popp J. (2019). High cortisol and the risk of dementia and Alzheimer's disease: a review of the literature // *Front. Aging Neurosci.* 11, 43. doi: 10.3389/fnagi.2019.00043.
  62. Ownby R. L., Crocco E., Acevedo A., John V., and Loewenstein D. (2006). Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis // *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 530–538. doi: 10.1001/archpsyc.63.5.530.
  63. Peskind E. R., Wilkinson C. W., Petrie E. C., Schellenberg G. D., and Raskind M. A. (2001). Increased CSF cortisol in AD is a function of APOE genotype // *Neurology* 56, 1094–1098. doi: 10.1212/WNL.56.8.1094.
  64. Pinheiro S., Silva J., Mota C., Vaz-Silva J., Veloso A., Pinto V., et al. (2016). Tau mislocation in glucocorticoid-triggered hippocampal pathology // *Mol. Neurobiol.* 53, 4745–4753. doi: 10.1007/s12035-015-9356-2.
  65. Pomara N., Doraiswamy P. M., Tun H., and Ferris S. (2002). Mifepristone (RU 486) for Alzheimer's disease // *Neurology* 58, 1436. doi: 10.1212/WNL.58.9.1436.
  66. Rasmuson S., Andrew R., Nasman B., Seckl J. R., Walker B. R., and Olsson T. (2001). Increased glucocorticoid production and altered cortisol metabolism in women with mild to moderate Alzheimer's disease // *Biol. Psychiatry* 49, 547–552. doi: 10.1016/S0006-3223(00)01015-5.
  67. Rissman R. A., Lee K.-F., Vale W., and Sawchenko P. E. (2007). Corticotropin-releasing factor receptors differentially regulate stress-induced tau phosphorylation // *J. Neurosci.* 27, 6552–6562. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5173-06.2007.
  68. Rissman R. A., Staup M. A., Lee A. R., Justice N. J., Rice K. C., Vale W., et al. (2012). Corticotropin-releasing factor receptor-dependent effects of repeated stress on tau phosphorylation, solubility, and aggregation // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109, 6277–6282. doi: 10.1073/pnas.1203140109.
  69. Rogaeve E. I., Sherrington R., Rogaeve E. A., Levesque G., Ikeda M., Liang Y., et al. (1995). Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene // *Nature* 376, 775–778. doi: 10.1038/376775a0.
  70. Roher A. E., Kasunic T. C., Woods A. S., Cotter R. J., Ball M. J., and Fridman R. (1994). Proteolysis of A beta peptide from Alzheimer disease brain by gelatinase A // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 205, 1755–1761. doi: 10.1006/bbrc.1994.2872.
  71. Rojas-Gutierrez E., Munoz-Arenas G., Trevino S., Espinosa B., Chavez R., Rojas K., et al. (2017). Alzheimer's disease and metabolic syndrome: a link from oxidative stress and inflammation to neurodegeneration // *Synapse* 71 (10), e21990. doi: 10.1002/syn.21990.
  72. Russcher H., van Rossum E. F. C., de Jong F. H., Brinkmann A. O., Lamberts S. W. J., and Koper J. W. (2005). Increased expression of the glucocorticoid receptor-A translational isoform as a result of the ER22/23EK polymorphism // *Mol. Endocrinol.* 19, 1687–1696. doi: 10.1210/me.2004-0467.
  73. Saydak S. J., Robinson J. A., and Lewis D. J. (1987). A poster presentation: a reflection of professionalism // *J. Nurs. Staff Dev.* 3, 164–168.
  74. Selkoe D. J., and Hardy J. (2016). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years // *EMBO Mol. Med.* 8, 595–608. doi: 10.15252/emmm.201606210.
  75. Sevigny J., Chiao P., Bussiere T., Weinreb P. H., Williams L., Maier M., et al. (2016). The antibody aducanumab reduces Aβ plaques in Alzheimer's disease // *Nature* 537 (7618), 50–56. doi: 10.1038/nature19323.
  76. Shree S., Bhardwaj R., Kashish and Deshmukh R. (2017). «Non-transgenic animal models of Alzheimer's disease» in *Animal models of neurological disorders*. Eds. P. Bansal and R. Deshmukh (Singapore: Springer). doi: 10.1007/978-981-10-5981-0\_2.
  77. Sherrington R., Rogaeve E. I., Liang Y., Rogaeve E. A., Levesque G., Ikeda M., et al. (1995). Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease // *Nature* 375, 754–760. doi: 10.1038/375754a0.
  78. Sierksma A. S. R., Prickaerts J., Chouliaras L., Rostamian S., Delbroek L., Rutten B. P. F., et al. (2013). Behavioral and neurobiological effects of prenatal stress exposure in male and female APPsw/PS1dE9 mice // *Neurobiol. Aging* 34, 319–337. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.05.012.
  79. Singh-Manoux A., Dugravot A., Fournier A., Abell J., Ebmeier K., Kivimäki M., et al. (2017). Trajectories of depressive symptoms before diagnosis of dementia: a 28-year follow-up study // *JAMA Psychiatry* 74, 712–718. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0660.
  80. Sotiropoulos I., Catania C., Pinto L. G., Silva R., Pollerberg G. E., Takashima A., et al. (2011). Stress acts cumulatively to precipitate Alzheimer's disease-like tau pathology and cognitive deficits // *J. Neurosci.* 31, 7840–7847. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0730-11.2011.
  81. Sotiropoulos I., Catania C., Riedemann T., Fry J. P., Breen K. C., Michaelidis T. M., et al. (2008). Glucocorticoids trigger Alzheimer disease-like pathobiochemistry in rat neuronal cells expressing human tau // *J. Neurochem.* 107, 385–397. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05613.x.
  82. Tai H.-C., Serrano-Pozo A., Hashimoto T., Froesch M. P., Spiros-Jones T. L., and Hyman B. T. (2012). The synaptic accumulation of hyperphosphorylated tau oligomers in Alzheimer disease is associated with dysfunction of the ubiquitin-proteasome system // *Am. J. Pathol.* 181, 1426–1435. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.06.033.
  83. van Rossum E. F. C., de Jong F. J., Koper J. W., Uitterlinden A. G., Prins N. D., van Dijk E. J., et al. (2008). Glucocorticoid receptor variant and risk of dementia and white matter lesions // *Neurobiol. Aging* 29, 716–723. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.11.016.
  84. Wilson R. S., Evans D. A., Bienias J. L., Mendes de Leon C. F., Schneider J. A., and Bennett D. A. (2003). Proneness to psychological distress is associated with risk of Alzheimer's disease // *Neurology* 61, 1479–1485. doi: 10.1212/01.WNL.0000096167.56734.59.
  85. Xie M., Li Y., Wang S.-H., Yu Q.-T., Meng X., and Liao X.-M. (2017). The involvement of NR2B and tau protein in MG132-induced CREB dephosphorylation // *J. Mol. Neurosci.* 62, 154–162. doi: 10.1007/s12031-017-0919-8.
  86. Xu W., Tan L., Wang H.-F., Jiang T., Tan M.-S., Tan L., et al. (2015). Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 86, 1299–1306. doi: 10.1136/jnnp-2015-310548.
  87. Yin K.-J., Cirrito J. R., Yan P., Hu X., Xiao Q., Pan X., et al. (2006). Matrix metalloproteinases expressed by astrocytes mediate extracellular amyloid-beta peptide catabolism // *J. Neurosci.* 26, 10939–10948. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2085-06.2006.
  88. Zempel H., Luedtke J., Kumar Y., Biernat J., Dawson H., Mandelkow E., et al. (2013). Amyloid-β oligomers induce synaptic damage via Tau-dependent microtubule severing by TTL6 and spastin // *EMBO J.* 32, 2920–2937. doi: 10.1038/emboj.2013.207.

# Генетическое бесплодие — приговор или нет.

## Взгляд с позиций медицины 5П

Д. А. Гусакова<sup>1,2</sup>, С. Ю. Калинин<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Клиника профессора Калининко, Москва

<sup>2</sup> НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

<sup>3</sup> Кафедра эндокринологии ФПК МР Университета РУДН, Москва

В ходе проекта «Геном человека» (англ. *The Human Genome Project*, HGP — международный научно-исследовательский проект, главной целью которого было определить последовательность нуклеотидов, составляющих ДНК), который начался в 1990 г. под руководством Джеймса Уотсона под эгидой Национальной организации здравоохранения США и завершился в 2003 г., было идентифицировано 25 тыс. генов в человеческой ДНК [1]. Но оказалось, что иметь генетическую предрасположенность к тому или иному заболеванию не означает, что заболевание возникнет, и наоборот, отсутствие генетической предрасположенности не гарантирует отсутствие, например, сахарного диабета 2 типа, рака предстательной или молочной железы. Проявление или не проявление активности генов зависит не только от окружающей среды (где мы живем, чем мы дышим, что едим, пьем), но также и от того, как мы думаем (наши мысли, в зависимости от того, позитивные они или негативные, могут управлять нашими генами). Ключом к пониманию влияния внешних факторов на активность генов стали наблюдения за жизнью однояйцевых близнецов. Наблюдения показали, насколько сильными могут быть изменения в генах таких близнецов, ведущих разный образ жизни в разных внешних условиях. По идее, у однояйцевых близнецов болезни должны быть «общими», однако зачастую это не так: алкоголизм, болезнь Альцгеймера, биполярное расстройство, шизофрения, диабет, рак, болезнь Крона и ревматоидный артрит могут проявляться только у одного близнеца в зависимости от различных факторов [2, 3].

### СЕКРЕТЫ ЭПИГЕНЕТИКИ: КАК ФАКТОРЫ ОБРАЗА ЖИЗНИ И МЫШЛЕНИЕ ВЛИЯЮТ НА ГЕНЫ

Исследования в области эпигенетики показали, что только 5% генных мутаций, связанных с болезнями, являются полностью детерминированными,

на остальные 95% можно повлиять посредством питания, поведения и прочих факторов внешней среды. Программа здорового образа жизни и позитивного мышления позволяет изменить активность от 4000 до 5000 различных генов, почему вопросы диетологии и психологии становятся крайне актуальными в XXI веке [4].

Эпигенетика находится на начальной стадии развития, но революция уже случилась: *каждый человек способен влиять на свои гены!* Актуальными становятся вопросы питания, психологии, биологически активных добавок (витамин D, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты), сна, воды в общей культуре человека.

У врача больше задач, чем у рядового человека. Врач должен не только лечить и профилировать болезнь, для чего необходимо постоянно вести образовательно-просветительскую работу, но также уметь предвидеть последствия неустранения тех или иных проявлений общего нездоровья. Кроме того, врач должен подходить индивидуально к лечению каждого пациента с учетом не только пола и конституции, но и психотипа, моральных, этических, религиозных взглядов пациента, а также внушать пациенту уверенность в излечимости заболевания, настраивать на позитивное мышление. В связи с вышеизложенным, а также учитывая революционные открытия XX–XXI веков, с которыми невозможно не считаться, мы разработали **новую модель медицины XXI века — медицину 5П, которую активно применяем на практике** [12].

### 1. Персонализированная

Мы все очень разные, у нас разный стартовый и пиковый уровень гормонов — основных регуляторов обменных и иммунных процессов в организме, поэтому подбор дозы любых препаратов должен быть строго индивидуальным.

## 2. Предиктивная

Геном расшифрован, и на основании генетических исследований можно и нужно знать, какие заболевания могут возникнуть. С другой стороны, на основании знаний о влиянии гормонально-метаболических нарушений на обмен веществ, а также на иммунную систему можно и нужно предвидеть развитие болезней даже у пациентов без генетической предрасположенности.

## 3. Профилактическая

Профилактика заболеваний с генетическим риском должна начинаться до появления первых клинических симптомов. Желательно начать профилактические мероприятия с внутриутробного периода развития человека, в первую очередь с поддержания нормального уровня витаминов и микроэлементов. **Внутриутробный дефицит витамина D, железа, йода, магния, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот отмечается практически у всех.**

## 4. Пациент-ориентированная

Учитывая большое влияние факторов окружающей среды, в том числе питания, воды, приема лекарств и так далее, пациент должен быть активным соучастником процесса и должен разбираться не только в качественно-количественном составе еды (белки жиры, углеводы), качестве воды, но в точных дозах витаминов, микроэлементов, а также ориентироваться в гормональной терапии (при наличии дефицита гормонов и необходимости такой терапии), так как дефицит гормонов вносит весомый вклад в развитие целого ряда заболеваний.

## 5. Позитивная

В медицине широко известен эффект плацебо — целебный эффект, который связан с верой пациента в то, что он принимает не «пустышку», а настоящее лекарство. Эффект плацебо — прекрасный пример того, как то, что мы говорим людям, влияет на их восприятие. Менее известен эффект ноцебо, когда средство, не обладающее реальным фармакологическим действием, вызывает отрицательную реакцию у пациента. Эффект ноцебо имеет гормональную природу. Негативные мысли ведут к выработке холицистокинина, а также к выработке гормонов стресса — кортизола и адреналина, которые вызывают снижение секреции половых гормонов — тестостерона, эстрогенов, прогестерона — основных эндогенных антиоксидантов, дефицит которых не только запускает процессы старения, но и ведет к развитию онкологических заболеваний через метилирование ДНК в том числе. Таким образом, можно сказать, что слово является важным регулятором или дизрегулятором эндокринной системы.

## МОДЕЛЬ МЕДИЦИНЫ 5П В ПРАКТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО БЕСПЛОДИЯ У МУЖЧИН НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Используя модель медицины 5П, мы успешно лечим и вылечиваем такие заболевания и состояния, которые раньше считались неизлечимыми. Это касается в том числе генетической формы мужского бесплодия, обусловленного хромосомными аномалиями, в частности синдромом Клайнфельтера, который является проявлением одной из наиболее распространенных хромосомных анеуплоидий.

При синдроме Клайнфельтера в мужском кариотипе имеется дополнительная X-хромосома (80%), X-хромосомная полисомия или мозаичные формы (20%) [5]. В настоящее время этот синдром является одной из наиболее частых генетических причин мужского бесплодия, встречается у 4% бесплодных мужчин и у 11% мужчин с азооспермией (отсутствием сперматозоидов в эякуляте) [6]. Нередко проблема бесплодия у таких пациентов остается скрытой годами и проявляется только тогда, когда у пары возникает твердое желание иметь ребенка. Как бы удивительно это ни звучало, но у большинства пациентов с синдромом Клайнфельтера этот генетический синдром остается нераспознанным на протяжении всей жизни [7].

Клинические проявления синдрома очень вариативны, и многое зависит от эпигенетических факторов, о которых мы писали в первом разделе нашей статьи. Отличительной особенностью этого синдрома является также тот факт, что клинически он, как правило, проявляется себя только после полового созревания и поэтому диагностируется относительно поздно. До пубертата такие мальчики могут никак не отличаться от сверстников. После полового созревания основные жалобы пациентов с синдромом Клайнфельтера связаны с клиническими проявлениями первичного (гипергонадотропного) гипогонадизма и бесплодием. Патогномоничных клинических признаков заболевания практически нет. Считается, что типичным проявлением синдрома Клайнфельтера является наличие маленьких плотных яичек. Данный признак практически не встречается при других формах гипогонадизма, однако отмечается далеко не у всех пациентов с данным синдромом [5]. Степень вирилизации больных резко варьирует, но в большинстве случаев отмечается оволосение лобка по женскому типу, а также недостаточный рост волос на лице и теле, однако многими врачами общей практики или терапевтами (которых пациенты посещают чаще всего с целью прохождения медицинских комиссий и диспансеризации) эти клинические признаки не всегда расцениваются как проявления гипогонадизма, требующие обязательного



дополнительного лабораторного обследования, или игнорируются вовсе. Нацеленность врачей общей практики и узких специалистов на выявление данного синдрома представляется принципиально необходимым подходом для реализации профилактической стратегии в отношении данного заболевания, так как синдром Клайнфельтера является одной из наиболее распространенных врожденных патологий (распространенность составляет 1 на 500 новорожденных мальчиков), более распространенной, чем врожденный гипотиреоз, аденогенитальный синдром, фенилкетонурия, галактоземия, муковисцидоз, для которых сейчас в Российской Федерации существуют обязательные скрининговые программы [5, 8]. Раннее выявление заболевания, а значит, раннее начало применения гормональной терапии позволяет избежать или значительно уменьшить проявления гипогонадизма, к которым относят нарушение половой функции, гинекомастию, ожирение, снижение мышечной массы и силы, остеопороз, вегетососудистые и психоэмоциональные расстройства. Начинать терапию половыми гормонами следует сразу после установления диагноза [5].

Ранее пациентов с немозаичной формой синдрома Клайнфельтера (47, ХХУ) считали абсолютно бесплодными. При морфологическом исследовании тестикулярной ткани у них определяются обширные поля клеток Лейдига, гиалинизированные, а в некоторых случаях склерозированные извитые семенные канальцы. Понимание патофизиологии синдрома Клайнфельтера в сочетании с последними достижениями в области репродуктивной медицины значительно изменило перспективы пациентов относительно возможности иметь биологических детей [9]. В связи с внедрением новых методов экстракорпорального оплодотворения, в частности ИКСИ (ICSI — intracytoplasmic sperm injection) и TESE (testicular sperm extraction), и появлением данных о возможности присутствия зародышевых клеток в яичках больных с синдромом Клайнфельтера в исследованиях конца XX века, появились перспективы применения методов искусственного оплодотворения с забором генетического материала непосредственно из яичка. Полученные таким образом сперматозоиды используются для оплодотворения яйцеклеток, что приводит к получению потомства. В 1998 г. G. Palermo и соавт. впервые сообщили о нескольких случаях успешного лечения, а за последние 20 лет уже зарегистрированы около 200 детей с нормальным кариотипом, рожденных от мужчин с немозаичной формой синдрома Клайнфельтера в программе ЭКО-ИКСИ-микро-TESE [10, 11].

Эффективность извлечения сперматозоидов из яичка (SRR — sperm retrieval rate), а также вероят-

ность рождения живых здоровых детей (LBR — life birth rate) у пациентов с синдромом Клайнфельтера не зависели от возраста пациентов, объема яичек, уровня ЛГ или тестостерона в сыворотке крови, согласно данным последнего метаанализа [11]. Однако некоторые исследователи предполагают, что лучшие прогностические факторы в отношении получения сперматозоидов и большие шансы на благоприятный исход лечения бесплодия имеют мужчины с уровнем общего тестостерона более 8,7 нмоль/л, нормальным ИМТ (отсутствием ожирения), отсутствием гинекомастии и отвечающие на предоперационную гормональную терапию [9]. Такое предположение вполне объективно, так как клинические признаки гипогонадизма, к которым относится и ожирение, и гинекомастия, являются соматическими признаками нездоровья и будут оказывать непосредственное влияние на исход лечения бесплодия у данной категории пациентов.

Удивительно, но, несмотря на достаточное количество работ, посвященных репродуктивному здоровью пациентов с синдромом Клайнфельтера, в России был описан только один случай рождения здорового ребенка у пациента с немозаичным кариотипом (47, ХХУ) в 2012 г. под нашим соавторством [7]. В декабре 2017 г. была получена еще одна беременность в цикле ЭКО-ИКСИ, и в августе 2018 г. на 36–37-й неделе беременности родился зрелый здоровый мальчик (кариотип 46, XY) у супруги еще одного пациента нашей клиники, который наблюдался с синдромом Клайнфельтера с 2007 г. и с 2015 г. получал преградившую подготовку по поводу планирования беременности в паре.

*Почему же успех дважды сопутствовал нам в лечение тяжелой формы мужского бесплодия?*

Конечно же, реализация программы ЭКО-ИКСИ, а также проведение преимплантационной генетической диагностики (ПГД) для исключения рождения ребенка с анеуплоидией по половым хромосомам, которая проводилась в клинике вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) совместно с репродуктологом и эмбриологом. Наша задача заключалась в подготовке пациента к забору материала (сперматозоидов) для использования в цикле ВРТ.

Как правило, подготовка мужчин к процедурам забора материала для ЭКО-ИКСИ при тяжелых формах мужского бесплодия (необструктивная азооспермия, хромосомные и генные аномалии) сводится к нулю. Урологами-андрологами, занимающимися лечением мужского бесплодия в рамках ВРТ, организм мужчины не воспринимается как единое целое. Очень часто специалисты «лечат спермограмму», а не самого пациента. А там, где спермограммы нет (азо-

оспермия), таких пациентов без подготовки берут на процедуру TESE и, как правило, видят неудовлетворительный результат или — даже при получении сперматозоидов — недостаточную фертилизацию и низкое качество полученных эмбрионов, непригодных для трансплантации в матку.

Пациентам с синдромом Клайнфельтера, как правило, не проводят стимулирующую терапию вследствие повышения уровня гонадотропинов (ЛГ и ФСГ), не оценивают уровень витамина D и других витаминов и микроэлементов, антиоксидантный статус, состояние липидного и углеводного обмена, не уделяют достаточного внимания питанию и употреблению жидкости, не проводят столь необходимой для этих пациентов психологической поддержки с установкой «на успех». Как правило, единственное, что выполняют с целью подготовки к экстракции сперматозоидов, так это отменяют препарат тестостерона, если пациент получал его ранее.

В нашем случае успех в реализации программы ЭКО-ИКСИ и преодоление тяжелой формы мужского бесплодия у пациента с синдромом Клайнфельтера во многом зависел от реализации модели **медицины 5П** [12].

1. **Персонализированный** подход к пациентам данной категории касается, в первую очередь, подбора гормональной терапии. В качестве преградивной подготовки иногда мы рекомендуем пациентам с синдромом Клайнфельтера, наряду с отменой инъекционных форм препаратов тестостерона, назначение стимулирующей терапии препаратами хорионического гонадотропина и местное накожное применение трансдермального препарата тестостерона (Андрогель) в индивидуально подобранных дозах.

2. **Предиктивный** подход к лечению бесплодия основан на знании кариотипа. Включение синдрома Клайнфельтера в скрининг заболеваний обязательного генетического обследования новорожденных (наряду с врожденным гипотиреозом, адреногенитальным синдромом, фенилкетонурией, муковисцидозом) повысит его выявляемость и улучшит прогнозы реабилитации как соматического, так и репродуктивного здоровья мальчиков. Приведенный клинический случай, возможно, позволит разрушить врачебный стереотип о «бесполезности» работы с этой когортой пациентов для преодоления бесплодия. Лечение пациентов с синдромом Клайнфельтера, планирующих реализацию репродуктивной функции, необходимо осуществлять в специализированных клиниках, имеющих возможность выполнения сложных программ ВРТ, микро-TESE, биопсию эмбрионов, ПГД.

3. Реализация **профилактического** подхода к лечению мужчин с тяжелыми формами бесплодия

должна быть нацелена на своевременную коррекцию дефицита витамина D, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, недостаточность которых отмечается практически у 100% жителей средней полосы России, а также некоторых витаминов и микроэлементов (магния, цинка, йода, железа и др.). Дозы препаратов должны подбираться индивидуально в зависимости от потребности каждого пациента. Своевременная коррекция гипогонадизма и его клинических проявлений, таких как ожирение, гинекомастия, дефицит мышечной массы, также будет благоприятно сказываться на дальнейшем исходе лечения бесплодия у этих пациентов.

4. Наши пациенты всегда являются активными соучастниками процесса лечения, понимающими всю важность назначенной терапии, а также неукоснительно следуют рекомендациям по питанию и изменению образа жизни. **Пациент-ориентированность** — четвертый не менее важный компонент **медицины 5П**.

5. Психологическая поддержка и установка «на успех» в достижении желанной беременности в паре не менее важна, чем назначение препаратов и правильное рациональное питание. В этом заключается реализация пятого **П** — **позитивной** медицины в лечении тяжелой формы мужского бесплодия у пациентов с синдромом Клайнфельтера.

#### Литература

- Collins F.S. et al. New goals for the US human genome project: 1998–2003 // *Science* 1998; 282 (5389): 682–689.
- Xiang Z. et al. The epigenetic mechanism for discordance of autoimmunity in monozygotic twins // *Journal of Autoimmunity* 2017; 83: 43–50.
- Nordstrom P. et al. Risks of myocardial infarction, death, and diabetes in identical twin pairs with different body mass indexes // *JAMA internal medicine* 2016; 176 (10): 1522–1529.
- Schwab T.L., Hogenson T.L. Effect of epigenetic differences in identical twins // *Handbook of Nutrition, Diet, and Epigenetics* 2017: 1–18.
- Калинин С. Ю., Мельниченко Г. А., Гусакова Д. А. Синдром Клайнфельтера. — М.: Практическая медицина, 2007. — 80 с.
- Van Assche E, Bonduelle M, Tournaye H, et al. Cytogenetics of infertile men // *Hum Reprod* 1996; 11 (suppl 4): 1–26.
- Мсхала Г. Ж., Захарова Е. Е., Потапов М. Е., Михайловская Г. В., Гусакова Д. А., Ефремов Е. А., Залетова В. В. Рождение здорового ребенка у пациента с мозаичной формой синдрома Клайнфельтера после ЭКО-ИКСИ с применением преимплантационной генетической диагностики (описание случая) // *Проблемы репродукции* 2012; 18 (1): 53–55.
- Forti G, Corona G, Vignozzi L, Krausz C, Maggi M. Klinefelter's syndrome: a clinical and therapeutic update // *Sexual Development*. 2010; 4 (4–5): 249–258. <https://doi.org/10.1159/000316604>.
- Витязева И. И. и др. Собственные результаты лечения пациентов с мозаичной формой синдрома Клайнфельтера в программе ЭКО-ИКСИ-микро-TESE // *Проблемы репродукции* 2017; 23 (5): 65–72.
- Palermo GD, Schlegel PN, Sills ES, Veeck LL, Zaninovic N, Menendez S, Rosenwaks ZN. Births after intracytoplasmic injection of sperm obtained by testicular extraction from men with nonmosaic Klinefelter's syndrome // *Engl J Med*. 1998; 338 (9): 588–590.
- Corona G et al. On behalf of the Klinefelter ItaliaN Group (KING). Sperm recovery and ICSI outcomes in Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Human Reproduction Update*. 2017; 23 (3): 265–275.
- Калинин С. Ю. Болезни цивилизации XXI века: во всем ли виноваты только гены? Новая модель медицины: медицина 5П — медицина эффективной профилактики и терапии // *Вопросы диетологии* 2017; 7 (1): 5–9.



АССОЦИАЦИЯ  
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ

# ВМЕСТЕ УВИДИМ ЦЕЛОЕ

[INTERMEDA.RU](https://intermeda.ru)



ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПРОЕКТ



ЭКОЛОГИЯ МОЗГА

# Десятилетний опыт применения ферментной заместительной терапии болезни Фабри агалсидазой бета

(реферативный перевод)

Источник: J Med Genet 2015; 52: 353–358.

Dominique P Germain<sup>1</sup>, Joel Charrow<sup>2</sup>, Robert J Desnick<sup>3</sup>, Nathalie Guffon<sup>4</sup>, Judy Kempf<sup>5</sup>, Robin H Lachmann<sup>6</sup>, Roberta Lemay<sup>5</sup>, Gabor E Linthorst<sup>7</sup>, Seymour Packman<sup>8</sup>, C Ronald Scott<sup>9</sup>, Stephen Waldek<sup>10</sup>, David G Warnock<sup>11</sup>, Neal J Weinreb<sup>12</sup>, William R Wilcox<sup>13</sup>

<sup>1</sup> Отделение медицинской генетики, Университет Версаль — Сен-Квентин-ан-Ивелин, Версаль, Франция; Assistance Publique — Hôpitaux de Paris, Гарш, Франция

<sup>2</sup> Кафедра педиатрии, медицинская школа Файнберга, Северо-Западный университет, Чикаго, Иллинойс, США

<sup>3</sup> Кафедра генетики и геномики, Медицинская школа Икан, Маунт-Синай, Нью-Йорк, США

<sup>4</sup> Хосписы Civils de Lyon, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Centre de Référence des Maladies Héritaires du Métabolisme, Брон, Франция

<sup>5</sup> Genzyme, компания Sanofi, Кембридж, Массачусетс, США

<sup>6</sup> Отделение метаболизма Чарльза Дента, Национальный госпиталь неврологии и нейрохирургии, Лондон, Великобритания

<sup>7</sup> Отделение эндокринологии и метаболизма, Академический медицинский центр, Амстердам, Нидерланды

<sup>8</sup> Отделение медицинской генетики, кафедра педиатрии, Университет Калифорнии, Сан-Франциско, Калифорния, США

<sup>9</sup> Кафедра педиатрии, Университет Вашингтона, Сиэтл, Вашингтон, США

<sup>10</sup> Независимый медицинский консультант (место работы до выхода на пенсию — Солфордская Королевская больница (2011)), Манчестер, Великобритания

<sup>11</sup> Отделение нефрологии, Университет Алабамы в Бирмингеме, Бирмингем, Алабама, США

<sup>12</sup> Университетская научная организация по исследованию лизосомных болезней накопления, Коралл-Спрингз, Флорида, США

<sup>13</sup> Кафедра генетики человека, медицинская школа Университета Эмори, Атланта, Джорджия, США

## РЕЗЮМЕ

**Предпосылки.** Болезнь Фабри развивается из-за недостаточной активности  $\alpha$ -галактозидазы А и накопления глоботриаозилцерамида, вызывающего почечную недостаточность, инсульты, гипертрофическую кардиомиопатию и раннюю смерть. Мы оценили 10-летние результаты терапии рекомбинантной  $\alpha$ -галактозидазой А.

**Методы.** Оценивали исходы (серьезные клинические события, почечную функцию, структуру и функцию сердечной мышцы) у 52/58 пациентов с классической болезнью Фабри, участвовавших в клиническом исследовании 3 фазы и фазе про-

должения, а также по данным из регистра болезни Фабри. Оценивали частоту прогрессирования болезни у пациентов с легким поражением почек (ЛПП,  $n = 32$ ) или сильным поражением почек (СПП,  $n = 20$ ) в исходный момент.

**Результаты.** 81% пациентов (42/52) не испытывали каких-либо серьезных клинических событий в период лечения, и 94% (49/52) были живы к концу периода исследования. 10 пациентов сообщили о 16 событиях. Пациенты, классифицированные как ЛПП, начали терапию в возрасте на 13 лет младше, чем пациенты с СПП (в среднем 25 и 38 лет). Среднее снижение скорости клубочковой фильтрации у па-



циентов с ЛПП и СПП составило –1,89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год и –6,82 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год соответственно. В целом средняя толщина стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки остались неизменными и нормальными. У пациентов, начавших лечение в возрасте от 40 лет и старше, отмечено значительное увеличение толщины стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки. Средняя концентрация глоботриаозилцерамида нормализовалась в течение 6 месяцев.

**Выводы.** Это 10-летнее исследование подтверждает эффективность терапии агалсидазы бета (1 мг/кг массы тела каждые 2 недели) при болезни Фабри. Большинство пациентов были по-прежнему живы, и у них не было клинических событий. Пациенты, начавшие лечение в более молодом возрасте и при менее выраженном поражении почек, получили наибольшую пользу от терапии. У пациентов, начавших лечение в старшем возрасте и/или имеющих позднюю стадию почечного заболевания, болезнь прогрессировала.

## ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Фабри (OMIM #301500), сцепленное с X-хромосомой, прогрессирующее и угрожающее жизни генетическое заболевание, вызывается недостаточной активностью α-галактозидазы А (α-Gal A) [12]. У людей с тяжелыми мутациями в гене α-Gal A (GLA) и с фактически отсутствующей остаточной активностью α-Gal A накапливается глоботриаозилцерамид (GL-3; также сокращают как GB-3) и другие гликофинголипиды во всех типах клеток, и симптомы (боль, желудочно-кишечные нарушения, ангиокератома, гипогидроз, протеинурия и другие синдромы) обычно появляются уже в детском возрасте [13]. По мере прогрессирования болезни Фабри ухудшается функция почек и развивается гипертрофическая кардиомиопатия, а также повышается риск развития осложнений, включая почечную недостаточность конечной стадии, инсульт, фиброз сердца, аритмии и преждевременную смерть [1, 2, 4–8]. Исторические данные за период, когда почечная заместительная терапия и другие поддерживающие меры не были широко доступны, и до появления ферментозаместительной терапии (ФЗТ) показывают, что средний возраст смерти 94 больных болезнью Фабри без лечения составил 41 год [4]. У гетерозиготных женщин также возможны проявления болезни, некоторые настолько же тяжелые, как у мужчин [18], вероятно, из-за предпочтительной инактивации одной X-хромосомы по сравнению с другой [19].

Агалсидаза бета (Фабразим®, Genzyme, Sanofi, Кембридж, Массачусетс, США) — рекомбинантная форма человеческой α-Gal A. Аминокислотная по-

следовательность рекомбинантной формы, как и кодирующая ее нуклеотидная последовательность, идентичны природной форме α-Gal. Агалсидаза бета применяется для ФЗТ при болезни Фабри и вводится внутривенно раз в две недели в дозе 1 мг/кг массы тела [10, 11]. За пределами США для лечения болезни Фабри также доступна агалсидаза альфа (Реплагал, Shire HGT, Кембридж, Массачусетс, США) (0,2 мг/кг массы тела 1 раз каждые 2 недели) [12].

20-недельное многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование 3 фазы с участием 58 пациентов показало, что агалсидаза бета в дозе 1 мг/кг массы тела каждые 2 недели удаляет отложения GL-3 в эндотелии сосудов почек, кожи и сердца [10, 13]. В открытой 54-месячной фазе продолжения лечения агалсидаза бета стабилизировала функцию почек у пациентов с поражением почек от легкого до умеренного [11]. Протеинурия в исходный момент (> 1 г/сут), гломерулосклероз выше 50% и возраст старше 40 лет при начале лечения были значимыми факторами, ограничивавшими ответ почек на лечение [11].

В этом исследовании оценивались долгосрочные исходы у 52 из 58 пациентов с классической болезнью Фабри, участвовавших в клиническом исследовании агалсидазы бета 3 фазы, с использованием обобщенных данных из исследования и фазы продолжения (NCT00074971), а также регистра болезни Фабри (NCT00196742). Представлены данные о возникновении серьезных клинических событий, почечной функции и структуре и функции сердечной мышцы после лечения агалсидазой бета (1 мг/кг массы тела каждые 2 недели) за 10-летний (медиана) период последующего наблюдения.

## МЕТОДЫ

### План исследования и участники

В исследование включены данные 52 пациентов с болезнью Фабри (50 мужчин, 2 женщины), зачисленных в клиническое исследование 3 фазы на базе 8 основных исследовательских центров в четырех странах (США, Великобритания, Нидерланды и Франция) [10]. У всех пациентов была классическая форма болезни Фабри, подтвержденная исследованием активности α-Gal A и анализом мутации в гене α-Gal A (секвенирование всех экзонов и границ между экзонами и интронами гена α-Gal A или анализ на специфическую мутацию в гене α-Gal A, если была известна семейная мутация) в соответствии с местными стандартами. Данные собирали во время исследования 3 фазы [10], 54-месячной открытой фазы продолжения [11, 14] и из регистра болезни Фабри (рис. 1). Данные 6 пациентов из исследования 3 фазы недоступны, так как они не были включены в регистр

болезни Фабри (рис. 1). Медиана длительности лечения 52 пациентов агалсидазой бета составила 10 лет (25–75 перцентили: 7,3–10,3 лет). Клинические данные пациентов собирали через интервалы, установленные протоколом, тогда как данные наблюдения из регистра болезни Фабри сообщались через различные интервалы. Во время рандомизированной части исследования 3 фазы и фазы продолжения периодически брали образцы сыворотки до инфузии для анализа на антитела класса IgG к рекомбинантной человеческой  $\alpha$ -Gal A. За период наблюдения регистра болезни Фабри терапевты определили периодичность взятия проб. Опубликовано подробное описание аналитических методов [14]. Исходным моментом считали дату первой инфузии агалсидазы бета. Критерии включения/исключения для участников клинического исследования 3 фазы и фазы продолжения описаны в других источниках [10, 11, 14].

### Оценки

Серьезные клинические события определяли как длительный диализ, пересадку почки, инфаркт миокарда, застойную сердечную недостаточность, проведение вмешательств на сердце (например, имплантация баллонного насоса, кардиовертера-дефибриллятора или первого кардиостимулятора; либо операция шунтирования), инсульт и смерть. С исследовательскими центрами связывались, чтобы убедиться, что регистр болезни Фабри содержал все доступные данные последующего наблюдения.

Расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКВ) вычисляли по концентрации креатинина в сыворотке по уравнению Сотрудничества в обла-

сти эпидемиологии хронических заболеваний почек. Протеинурию измеряли по соотношению белка и креатинина в моче (СБКМ). Число клубочков с общим склерозом или локальный сегментальный гломерулосклероз оценивали путем анализа биоптатов, взятых во время клинического исследования, до визита за 6 месяце [10].

Для определения толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) и толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) использовали стандартные двумерные эхокардиографические измерения в М-режиме.

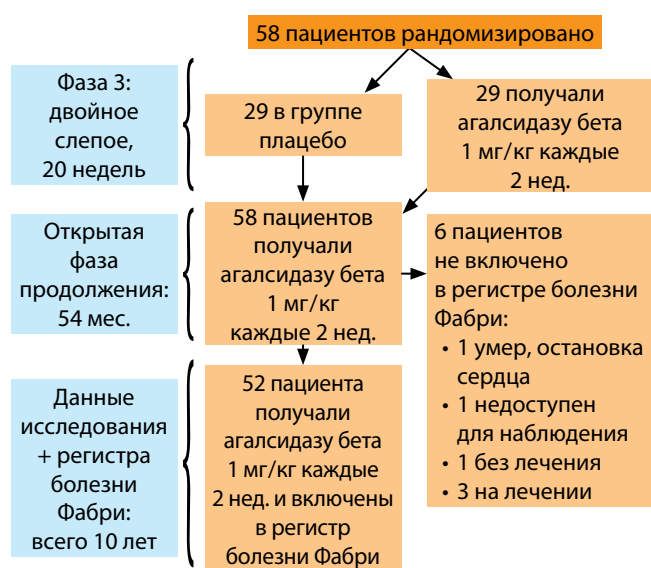
### Статистический анализ

Фиксировали исходные демографические данные, другие особенности пациентов и серьезные клинические события. Оценивали наклон кривых СКФ, ТЗСЛЖ и ТМЖП и вычисляли соответствующие значения  $p$ , показывающие, действительно ли наклон кривой статистически отличен от нуля, с помощью линейной смешанной регрессии. Пациентов с СБКМ  $< 0,5$  г/г и менее 50% склеротизированных клубочков классифицировали как имеющих легкое поражение почек (ЛПП); пациентов с СБКМ  $> 0,5$  г/г или более 50% склеротизированных клубочков классифицировали как имеющих сильное поражение почек (СПП). Решение стратифицировать пациентов по СБКМ 0,5 г/г основывалось на литературе. Для сравнения СПП и ЛПП использовали независимые двухвыборочные критерии ( $t$ -критерий или критерий Уилкоксона). Для статистического анализа использовали программу SAS в. 9.2 (SAS Institute, Кэри, Северная Каролина, США).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические характеристики 52 пациентов с классической болезнью Фабри (подтвержденной исследованием активности  $\alpha$ -Gal A и мутации в гене  $\alpha$ -Gal A) показаны в таблице. Средний возраст пациентов при начале лечения был 30 лет, однако пациенты, классифицированные как имеющие СПП в исходный момент, были более чем на 10 лет старше имеющих ЛПП (38 и 25 лет,  $p < 0,001$ ). 11 из 52 пациентов имели возраст более 40 лет в исходный момент; 8 (1 женщина) были классифицированы как имеющие СПП и 3 — ЛПП (все мужчины). Возраст самого пожилого пациента, мужчины, был 62,2 года в исходный момент; этот пациент имел СПП. У некоторых пациентов с ЛПП уже были значительные признаки поражения почек в исходный момент; 13% имели не более 20% (но менее 50%) склеротизированных клубочков.

ТЗСЛЖ в исходный момент (среднее) было выше у пациентов с СПП, чем у пациентов с ЛПП (11,9 мм и 9,8 мм,  $p = 0,005$ ), как и ТМЖП (11,9 мм и 10 мм,



**Рис. 1.** План долговременного наблюдения на протяжении каждого из трех интервалов исследования

Таблица. Демографические данные и особенности пациентов

Характеристики	Легкое поражение почек (ЛПП) * до лечения	Сильное поражение почек (СПП) * до лечения	Всего	Значение p (ЛПП в сравнении с СПП)
Количество пациентов (мужчин/женщин)	31/1	19/1	52 (50/2)	
Возраст в начале лечения (лет)				< 0,001
Среднее (СО)	25,3 (7,7)	37,7 (8,7)	30,1 (10,0)	
Медиана (диапазон)	22,5 (16,5–44,7)	36,6 (26,3–62,2)	29,4 (16,5–62,2)	
Возраст на момент последнего наблюдения в регистре (лет)				< 0,001
Среднее (СО)	37,2 (7,6)	48,7 (8,2)	41,6 (9,6)	
Медиана (диапазон)	34,8 (26,8–53,5)	47,3 (38,5–73,8)	40,0 (26,8–73,8)	
Время наблюдения (лет)				0,659
Среднее (СО)	8,7 (2,5)	8,4 (2,5)	8,6 (2,5)	
Медиана (диапазон)	10,0 (1,4–10,5)	10,0 (4,5–10,5)	10,0 (1,4–10,5)	
СБКМ (г/г) в исходный момент				< 0,001
Среднее (СО)	0,2 (0,1)	1,3 (0,9)	0,6 (0,8)	
Медиана (диапазон)	0,1 (0–0,5)	1,1 (0,4–3,6)	0,3 (0–3,6)	
рСКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) в исходный момент				< 0,001
Среднее (СО)	126,0 (18,71)	101,6 (22,78)	116,6 (23,44)	
Медиана (диапазон)	127,7 (73,1–170,0)	108,9 (49,1–138,5)	118,8 (49,1–170,0)	
ТЗСЛЖ в исходный момент (мм)				0,005
Среднее (СО)	9,8 (1,66)	11,9 (2,67)	10,6 (2,31)	
Медиана (диапазон)	10,0 (7,0–13,0)	11,0 (9,0–18,9)	10,4 (7,0–18,9)	
ТМЖП (мм) в исходный момент				0,007
Среднее (СО)	10,0 (1,73)	11,9 (2,63)	10,7 (2,31)	
Медиана (диапазон)	10,0 (7,0–16,0)	11,0 (9,0–20,0)	10,3 (7,0–20,0)	
GL-3 в плазме (мкг/мл) в исходный момент				0,696
Среднее (СО)	9,5 (3,02)	9,9 (2,66)	9,7 (2,86)	
Медиана (диапазон)	9,5 (3,6–16,7)	9,6 (4,7–14,5)	9,5 (3,6–16,7)	

\* ЛПП = СБКМ ≤ 0,5 г/г и < 50% склеротизированных клубочков; СПП = СБКМ > 0,5 г/г или ≥ 50% склеротизированных клубочков.

N = 52 для всех параметров, кроме ТЗСЛЖ и ТМЖП (оба n = 50), и СБКМ (n = 47).

рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; GL-3 — глоботриаозилцерамид; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка; СБКМ — соотношение белка и креатинина в моче.

p = 0,007) (таблица). Хотя средние сердечно-сосудистые параметры у пациентов с СПП в исходный момент были в пределах нормального диапазона, у 8 пациентов обнаружено отклонение ТЗСЛЖ (> 12 мм) и ТМЖП (> 12 мм) в исходный момент; у 6 пациентов от нормы отклонялись оба параметра.

Большинство пациентов (81%; 42/52) не испытывали каких-либо серьезных клинических событий в период лечения, и 94% (49/52) были живы к концу 10-летнего периода исследования. 10 пациентов (19%) сообщили о 16 серьезных клинических событиях во время клинического исследования (за первые 54 месяца), и 8 — во время интервала наблюдения регистра болезни Фабри. Возникшие тяжелые клинические события показаны на рис. 2. Наиболее распространенным был инсульт; 5 пациентов (9,6%; 4 ЛПП, 1 СПП) перенесли в целом 8 инсультов. У 4 пациентов (7,7%), все с СПП в исходный момент, было серьезное почечное событие. Сообщалось о двух сердечных событиях, в частности смерти от заболевания сердца в возрасте 52 лет (пациент с ЛПП), ин-

фаркте миокарда в возрасте 53 лет (пациент с СПП). Два пациента с множественными инсультами имели возраст 20+ ко времени первого серьезного клинического события. Почечные и сердечно-сосудистые события чаще всего возникали у пациентов старше 40 лет. За начальный 5-летний период лечения в клиническом исследовании серьезные клинические события возникли у 7 пациентов, тогда как у 3 пациентов первое событие возникло в период позднего последующего наблюдения (рис. 2).

За период наблюдения средний наклон кривой рСКФ у 32 пациентов в категории ЛПП составил –1,89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год; средний наклон кривой рСКФ у 20 пациентов с СПП был –6,82 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год (рис. 3А). Оба были статистически значимы (значения p 0,001 и < 0,001 соответственно). У пациентов с ЛПП и СБКМ < 0,5 г/г на протяжении лечения болезнь прогрессировала медленнее (–1,48 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год, n = 20) по сравнению с пациентами с ЛПП и СБКМ более 0,5 г/г в период лечения (–2,6 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год, n = 12)

( $p < 0,001$  для обоих наклонов кривых; данные не показаны). Как сообщается в других источниках, некоторые пациенты, особенно с сильной протеинурией или поздней стадией гломерулосклероза, получали ингибитор АПФ/блокатор рецептора ангиотензина II по усмотрению лечащего врача; однако влияние на протеинурию было различным [11].

Средний наклон кривой ТЗСЛЖ составил  $+0,08$  мм в год ( $p = 0,221$ ) и  $+0,10$  мм в год ( $p = 0,282$ ) у пациентов в группах ЛПП и СПП соответственно (рис. 3В). В целом средняя ТЗСЛЖ ( $n = 50$ ) осталась в пределах нормы к концу периода наблюдения за ТЗСЛЖ ( $10,6 \pm 2,3$  мм в исходный момент,  $11,7 \pm 3,0$  мм при последнем измерении ТЗСЛЖ). ТЗСЛЖ не изменилась за общий период лечения у пациентов в возрасте менее 30 лет ( $n = 26$ ) или от 30 до 40 лет ( $n = 13$ ) на момент первой инфузии (средний наклон кривой  $+0,05$  мм в год ( $p = 0,515$ ) и  $+0,07$  мм в год ( $p = 0,494$ ) соответственно). У пациентов, начавших лечение в возрасте 40 лет и старше ( $n = 11$ ), отмечено значи-

тельное увеличение ТЗСЛЖ (средний наклон кривой  $+0,30$  мм в год,  $p = 0,013$ ).

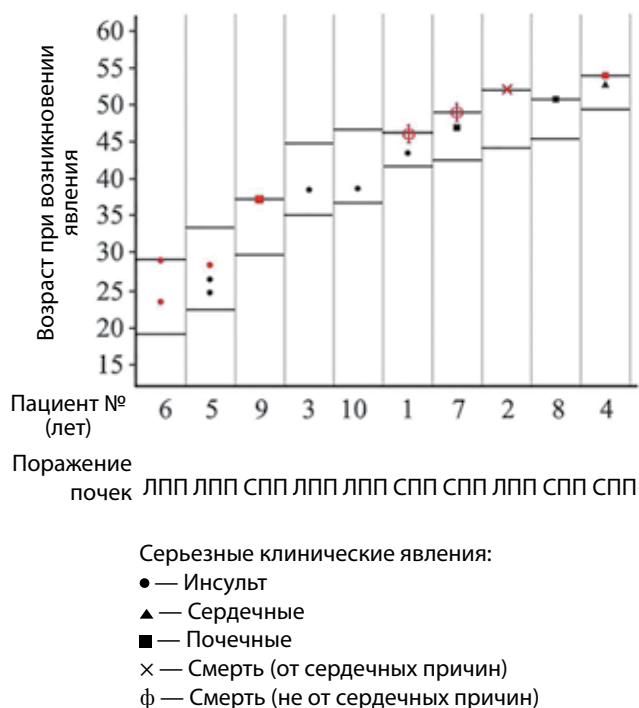
Средний наклон кривых ТМЖП составил  $+0,04$  мм в год ( $p = 0,536$ ) и  $+0,14$  мм в год ( $p = 0,068$ ) у пациентов в группах ЛПП и СПП соответственно. В обеих группах обнаружен сходный характер минимальных изменений и отсутствие статистической значимости (рис. 3С). В целом средняя ТМЖП ( $n = 50$ ) осталась в пределах нормы к концу периода наблюдения за ТМЖП ( $10,7 \pm 2,3$  мм в исходный момент,  $11,5 \pm 3,1$  мм при последнем измерении ТМЖП). ТМЖП не изменилась у пациентов в возрасте моложе 30 лет ( $n = 26$ , наклон кривой  $-0,02$  мм в год,  $p = 0,725$ ), слегка увеличилась у пациентов от 30 до 40 лет ( $n = 13$ , средний наклон кривой  $+0,17$  мм в год,  $p = 0,049$ ), однако значительно увеличилась у пациентов в возрасте 40 лет и выше ( $n = 11$ , средний наклон кривой  $+0,23$  мм в год,  $p = 0,028$ ).

Средняя концентрация GL-3 в плазме нормализовалась в течение 6 месяцев лечения и оставалась нормальной на момент последнего наблюдения.

Результаты исследования на антитела класса IgG во время клинического исследования описаны ранее [11, 14]. У большинства пациентов мужского пола выработались антитела, большей частью в первые три месяца лечения агалсидазой бета, а со временем отмечена тенденция к снижению титров, при этом у некоторых титры антител достигли плато либо развилась толерантность (ИФА не показал обнаружимого количества антител IgG, и два последовательных подтверждающих исследования методом радиоиммунопреципитации дали отрицательный результат). В этой когорте выработка антител, по-видимому, не влияла на частоту реакций, связанных с инфузией, со временем [11]. Результаты анализа на антитела за период наблюдения регистра болезни Фабри были доступны не для всех пациентов, что не позволило выполнить достоверный анализ.

## ОБСУЖДЕНИЕ

81% взрослых пациентов с классической болезнью Фабри, получавшие лечение агалсидазой бета на протяжении 10 лет (медиана), не испытывали серьезных клинических событий, и 94% были живы. Это отличается от данных других публикаций, где описаны тяжелые почечные, сердечно-сосудистые события и нарушения мозгового кровообращения на четвертом и пятом десятилетиях жизни у мужчин, не получавших ФЗТ [1, 2, 4–8], что повышало риск преждевременной смерти в возрасте немного старше 50 лет [5, 16, 17]. ФЗТ не могла полностью предотвратить развитие тяжелых клинических явлений. Из тяжелых клинических событий, возникших в текущем исследовании, самым частым у пациентов



**Рис. 2.** Серьезные клинические события, возникшие на протяжении интервалов исследования. Поражение почек: ЛПП = незначительное поражение почек; СПП = сильное поражение почек. Черные символы: серьезные клинические события, возникшие во время рандомизированного плацебо-контролируемого исследования 3 фазы или последующей фазы продолжения. Красные символы: серьезные клинические события, возникшие в период наблюдения регистра болезни Фабри. Горизонтальные линии показывают возраст при первой инфузии (нижняя линия) и последний визит в рамках последующего клинического наблюдения (верхняя линия)

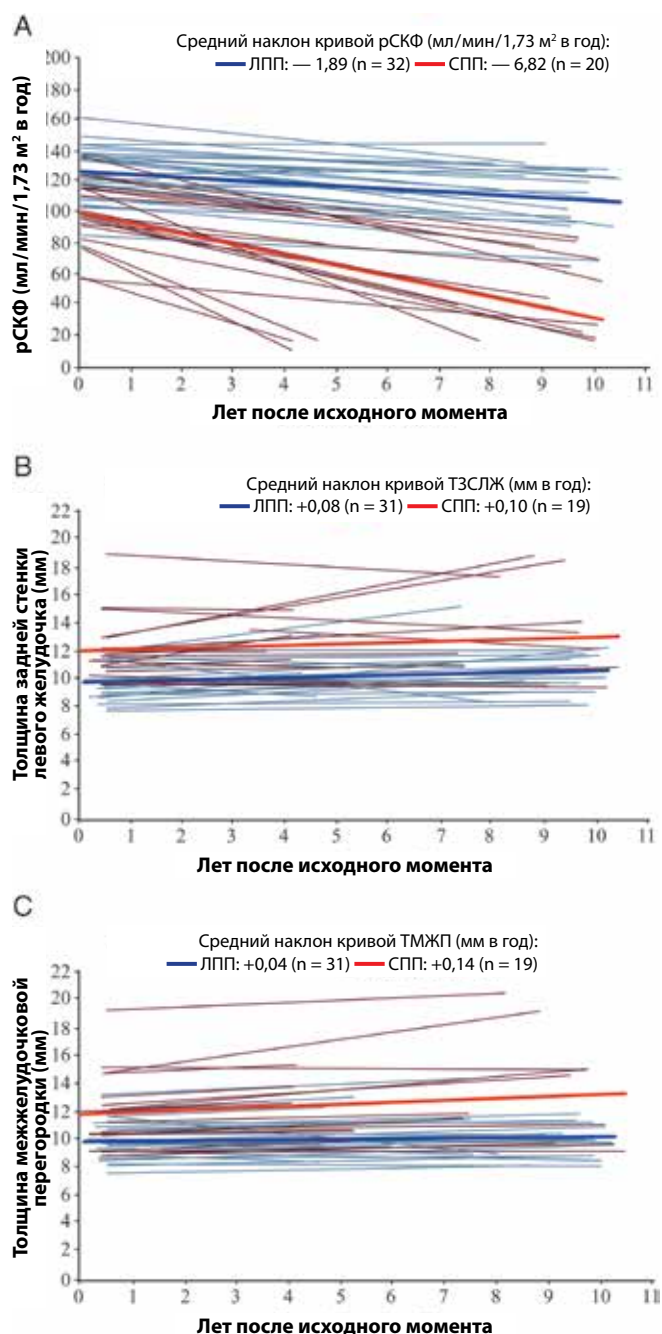


младше 40 лет был инсульт. На втором месте по частоте стояли тяжелые почечные явления (диализ, пересадка почки), которые встречались главным образом у пациентов старшего возраста. Мы обнаружили, что у пациентов в группе ЛПП (средний возраст 25 лет в исходный момент) произошло некоторое снижение рСКФ ( $-1,89$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> в год) на протяжении 10-летнего наблюдения. Прогрессирование почечного заболевания, по-видимому, было связано, по крайней мере частично, с тяжестью болезни до начала лечения. В этой исследуемой популяции у некоторых пациентов с ЛПП уже были значительные признаки повреждения почек в исходный момент, и у пациентов с ЛПП, у которых СБКМ было не более  $0,5$  г/г на протяжении периода лечения, прогрессирование было медленнее, чем у пациентов с ЛПП, у которых СБКМ превысило  $0,5$  г/г за период лечения. Таким образом, возможно, что начало ФЗТ до развития значительного гломерулосклероза и протеинурии является ключом к профилактике дальнейшего поражения почек. Сообщается, что скорость снижения рСКФ в здоровой взрослой популяции начиная с 40 лет составляет  $-1$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> в год [18]. У мужчин с болезнью Фабри без лечения и исходной рСКФ  $> 60$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> описана средняя скорость прогрессирования  $-2,93$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> в год и обнаружена связь между тяжестью протеинурии и более быстрым снижением рСКФ [2].

В настоящем исследовании у пациентов с СПП, начавших лечение в среднем возрасте 38 лет и уже имевших значительное поражение почек, показано наибольшее снижение кривой рСКФ ( $-6,82$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> в год). Эти данные дают основания полагать, что начало лечения до того, как возникнут значительные повреждения структуры почек, имеет решающее значение и, возможно, существует момент, после которого нарушение клубочков неизбежно прогрессирует до развития почечной недостаточности. Хотя поздно начатое лечение может в лучшем случае лишь замедлить прогрессирование почечного заболевания [19], оно всё же может помочь повысить ожидаемую продолжительность жизни у пациентов старшего возраста с поздней стадией болезни Фабри. В этой когорте тяжелые сердечно-сосудистые явления были довольно редкими. Это отличается от ранее опубликованных работ, в которых сообщается, что сердечно-сосудистые заболевания были самой распространенной причиной смерти пациентов с болезнью Фабри без лечения [16, 17].

В целом на протяжении 10-летнего (медиана) периода лечения не было обнаружено значительного увеличения ТЗСЛЖ и ТМЖП, что говорит о стабилизации течения заболевания со временем. У пациентов в возрасте моложе 40 лет, получавших агалси-

дазу бета, ТЗСЛЖ и ТМЖП оставались стабильными. В противоположность этому у пациентов в возрасте старше 40 лет на момент первой инфузии ТЗСЛЖ и ТМЖП значительно прогрессировали на момент последнего наблюдения по сравнению с исходными



**Рис. 3.** Наклон кривых расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) (В) и толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) (С). Синие (незначительное поражение почек, ЛПП) и красные (сильное поражение почек, СПП) жирные линии показывают средний наклон линий регрессии для групп. Тонкие линии представляют наклоны кривых отдельных пациентов в соответствующих группах

значениями. Хотя нельзя исключить потенциального вклада почечной недостаточности или гипертензии в прогрессирование утолщения стенки левого желудочка, эти данные согласуются с результатами других исследований, показавших благоприятный ответ на лечение со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов, начавших лечение агалсидазой бета в более молодом возрасте [20].

За начальный 5-летний период лечения в клиническом исследовании серьезные клинические события возникли у 7 пациентов, а в период позднего последующего наблюдения — у 3. В настоящем исследовании впервые описано снижение числа пациентов с тяжелыми клиническими явлениями после долговременной ФЗТ агалсидазой бета. Возможные объяснения снижения частоты тяжелых клинических событий включают долговременную пользу устойчивого удаления GL-3 из организма [21] благодаря лечению агалсидазой бета, лучшее дополнительное лечение, сообщение не обо всех явлениях или молодой возраст на момент начала лечения. Как упоминалось выше, инсульт был наиболее распространенным тяжелым клиническим событием у пациентов в возрасте до 40 лет. Влияние ФЗТ на риск последующих инсультов остается неизвестным, и показано, что рекомбинантный лизосомный фермент не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Одно исследование показало, что на поздней стадии болезни Фабри лечение агалсидазой бета приводило к значительному (61%) снижению относительного риска возникновения угрожающих жизни осложнений со стороны почек, сердца и мозгового кровообращения по данным анализа по протоколу с поправкой на протеинурию [19]. И наоборот, две публикации не смогли показать значительного влияния ФЗТ на исход при поздней стадии болезни, хотя в этих исследованиях не было рандомизированной группы плацебо [22, 23]. В одной публикации описано ухудшение параметров почек, сердца и мозгового кровообращения в когорте из 31 мужчины и 9 женщин, получавших лечение агалсидазой бета в дозе 1 мг/кг на протяжении 6 лет (медиана). Средний возраст в этой когорте был  $40 \pm 9$  лет. 15 явлений (7 смертей, 4 случая почечного заболевания на конечной стадии и 4 инсульта) возникли у 13 пациентов. Следует отметить, что нейропатической боль ( $n = 37$ ), которая не оценивалась в этом исследовании, уменьшилась у 25 пациентов. Согласно ретроспективным данным, полученным из регистра болезни Фабри, частота явлений между группой ФЗТ и группой без лечения (исторической) не различалась [23]. Медиана длительности последующего наблюдения в группе ФЗТ была меньше, чем в настоящем исследовании (6 и 10 лет соответ-

ственно), и туда вошли пациенты, начавшие ФЗТ в старшем возрасте (среднее  $> 38$  лет) [23]. В другом исследовании 30 мужчин, за которыми наблюдали на протяжении (медиана) 5,2 лет, почечная функция снизилась ( $-3,4$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> в год,  $p < 0,001$ ), а масса сердца повысилась ( $+1,2$  г/м<sup>2,7</sup>;  $p < 0,001$ ), несмотря на ФЗТ (агалсидаза в дозе 0,2 или 1 мг/кг 2 недели) [22]. ФЗТ не предотвращала повреждения белого вещества головного мозга. Сравнение пациентов, получающих и не получающих ФЗТ, показало, что отношение шансов развития первого или второго осложнения уменьшается с возрастанием длительности лечения [22]. Недавно был выполнен обзор доказательств эффективности ФЗТ при болезни Фабри на основании выбранных ранее опубликованных исследований, в котором сообщается о незначительном влиянии на почечную функцию [24]. Однако в исследованиях, выбранных для обзора, не использовалась биопсия почек в исходный момент или СБКМ на протяжении наблюдения. Кроме того, не было стратификации по лечению агалсидазой альфа и агалсидазой бета, а также по возрасту начала лечения ФЗТ. Наши результаты, касающиеся способности агалсидазы бета замедлять скорость снижения почечной функции у пациентов с ЛПП, не согласуются с выводами этого обзора. Эти пациенты, за которыми наблюдали более 10 лет, чувствовали себя лучше, чем пациенты любых из групп лечения, описанных в вышеупомянутом обзоре [24]. Еще в одном исследовании агалсидазы альфа период наблюдения при ФЗТ был короче (5 лет) и нет данных о тяжелых клинических явлениях [25]. Неясно, страдали ли все пациенты от классической болезни Фабри [25].

Ограничением этого исследования является его переход от рандомизированного, двойного слепого, контролируемого клинического исследования к наблюдательному на основе свободного регистра. Возможно, что данные, внесенные в регистр, менее достоверны, чем полученные в тщательно контролируемых клинических исследованиях. Однако за период последующего наблюдения регулярно проводилось наблюдение в медицинском учреждении, и врачам изначально и в последующем периодически напоминали о важности своевременного и правильного предоставления информации.

Кроме того, в этом исследовании оценивались только серьезные клинические события, тогда как более легкие, такие как непостоянные аритмии, транзиторно ишемические приступы или потеря слуха, которые могли способствовать бремени болезни и снизить качество жизни пациентов, не анализировали. Также за период исследования возросло применение сопутствующих препаратов [1, 26].

Дополнительное лечение протеинурии (ингибиторы АПФ/блокаторы рецептора ангиотензина II) и антитромбоцитарная терапия, а также лечение сопутствующих заболеваний [1, 27] могло способствовать лучшим исходам. В план настоящего исследования не входила оценка влияния сопутствующей терапии.

В этом 10-летнем исследовании описывается долговременная эффективность лечения агалсидазой бета в дозе 1 мг/кг веса каждые 2 недели при классической болезни Фабри. На момент последнего наблюдения в среднем возрасте 41,6 лет у большинства пациентов не было серьезных клинических явлений, и они были живы. Наиболее благоприятный ответ на лечение наблюдался у более молодых пациентов с меньшим повреждением органов, начавших лечение в более молодом возрасте. Это подчеркивает важность ранней диагностики и лечения для профилактики прогрессирования болезни и развития необратимых патологических изменений. Продолжающееся наблюдение позволит дополнительно установить долговременные перспективы таких пациентов.

#### Литература

1. Germain DP. Fabry disease // *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 30.
2. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S, Sorensen SA, Wilcox WR, Desnick RJ. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy // *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2102–11.
3. Tøndel C, Bostad L, Hirth A, Svarstad E. Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria // *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 767–76.
4. Colombi A, Kostyal A, Bracher R, Gloor F, Mazzi R, Tholen H. Angiokeratoma corporis diffusum — Fabry's disease // *Helv Med Acta* 1967; 34: 67–83.
5. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males // *J Med Genet* 2001; 38: 750–60.
6. Ortiz A, Cianciaruso B, Cizmarik M, Germain DP, Mignani R, Oliveira JP, Villalobos J, Vujkovic B, Waldek S, Wanner C, Warnock DG. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry // *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 769–75.
7. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry // *Stroke* 2009; 40: 788–94.
8. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U, Sims K, Waldek S, Pastores GM, Lee P, Eng CM, Marodi L, Stanford KE, Breunig F, Wanner C, Warnock DG, Lemay RM, Germain DP. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry // *Mol Genet Metab* 2008; 93: 112–28.
9. Germain DP, Echevarria L. Tissue-specific X chromosome inactivation studies as a decision-making criteria for enzyme replacement therapy in female heterozygotes for Fabry disease // *Mol Genet Metab* 2014; 111: S45.
10. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, Caplan L, Linthorst GE, Desnick RJ. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A — replacement therapy in Fabry's disease // *N Engl J Med* 2001; 345: 9–16.
11. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, Bushinsky DA, Charrow J, Desnick RJ, Lee P, Loew T, Vedder AC, Abichandani R, Wilcox WR, Guffon N. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease // *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1547–57.
12. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA III, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, Balow JE, Brady RO. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial // *JAMA* 2001; 285: 2743–9.
13. Thurberg BL, Rennek H, Colvin RB, Dikman S, Gordon RE, Collins AB, Desnick RJ, O'Callaghan M. Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy // *Kidney Int* 2002; 62: 1933–46.
14. Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, Waldek S, Lee P, Linthorst GE, Desnick RJ, Germain DP. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease // *Am J Human Genet* 2004; 75: 65–74.
15. Kent DM, Jafar TH, Hayward RA, Tighiouart H, Landa M, de Jong P, de Zeeuw D, Remuzzi G, Kamper AL, Levey AS. Progression risk, urinary protein excretion, and treatment effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in nondiabetic kidney disease // *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1959–65.
16. Mehta A, Clarke JT, Giugliani R, Elliott P, Linhart A, Beck M, Sunder-Plassmann G. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS — Fabry Outcome Survey // *J Med Genet* 2009; 46: 548–52.
17. Vedder AC, Linthorst GE, van Breemen MJ, Groener JE, Bemelman FJ, Strijland A, Mannens MM, Aerts JM, Hollak CE. The Dutch Fabry cohort: diversity of clinical manifestations and Gb3 levels // *J Inher Metab Dis* 2007; 30: 68–78.
18. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age // *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 278–85.
19. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, Finkel R, Packman S, Bichet DG, Warnock DG, Desnick RJ. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial // *Ann Intern Med* 2007; 146: 77–86.
20. Germain DP, Weidemann F, Abiose A, Patel MR, Cizmarik M, Cole JA, Beitner-Johnson D, Benistan K, Cabrera G, Charrow J, Kantola I, Linhart A, Nicholls K, Niemann M, Scott CR, Sims K, Waldek S, Warnock DG, Strotmann J. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase-beta: data from the Fabry Registry // *Genet Med* 2013; 15: 958–65.
21. Tøndel C, Bostad L, Larsen KK, Hirth A, Vikse BE, Houge G, Svarstad E. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease // *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 137–48.
22. Rombach SM, Smid BE, Bouwman MG, Linthorst GE, Dijkgraaf MG, Hollak CE. Long term enzyme replacement therapy for Fabry disease: effectiveness on kidney, heart and brain // *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 47.
23. Weidemann F, Niemann M, Stork S, Breunig F, Beer M, Sommer C, Herrmann S, Ertl G, Wanner C. Long-term outcome of enzyme-replacement therapy in advanced Fabry disease: evidence for disease progression towards serious complications // *J Intern Med* 2013; 274: 331–41.
24. Rombach SM, Smid BE, Linthorst GE, Dijkgraaf MG, Hollak CE. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis: Effectiveness of ERT in different disease stages // *J Inher Metab Dis* 2014; 37: 341–52.
25. Mehta A, Beck M, Elliott P, Giugliani R, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Schiffmann R, Barbey F, Ries M, Clarke JT. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data // *Lancet* 2009; 374: 1986–96. Erratum in: *Lancet* 2010; 375: 200.
26. Ortiz A, Oliveira JP, Wanner C, Brenner BM, Waldek S, Warnock DG. Recommendations and guidelines for the diagnosis and treatment of Fabry nephropathy in adults // *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 327–36.
27. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, Bultas J, Lee P, Sims K, Brodie SE, Pastores GM, Strotmann JM, Wilcox WR. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement // *Genet Med* 2006; 8: 539–48.

# Эффективность и безопасность препаратов Румалон® и Диафлекс при неспецифической боли в спине и остеоартрите. Обзор международных и российских клинических исследований

Ан. Б. Данилов, д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

Н. В. Григоренко, врач-невролог, ГКБ им. братьев Бахрушиных

## ВВЕДЕНИЕ

Боль, связанная с поражением суставов, как и неспецифическая боль в спине, являются одной из актуальнейших и распространенных медицинских и социально-экономических проблем, поскольку наличие хронической боли существенно ограничивает повседневную активность и снижает качество жизни пациентов, а также является частой причиной обращения за листком нетрудоспособности.

Как остеоартрит (ОА), так и неспецифическая боль в спине являются многофакторными сложными процессами, имеющими в основе много общих механизмов, что часто приводит к сочетанию данных патологий, а следовательно, проблема актуальна не только для неврологов, но и для врачей других специальностей. Сегодня в арсенале специалистов большой спектр препаратов, позволяющих успешно контролировать основные симптомы ОА и хронической боли в спине: парацетамол, НПВП, глюкокортикоиды, средства, влияющие на дисфункцию ноцицептивной системы (дулоксеин, прегабалин), протезы синовиальной жидкости и т. п. Однако особое место занимают симптоматические препараты замедленного действия для лечения ОА (SYSADOA — Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis), такие как диацереин (Диафлекс), гликозаминогликан-пептидный комплекс (Румалон®), хондроитина сульфат и глюкозамина сульфат. Первым двум препаратам, данным о механизме их действия, эффективности и безопасности посвящен наш обзор.

## ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ПАТОГЕНЕЗЕ И МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ

Препараты группы SYSADOA (гликозаминогликан-пептидный комплекс (ГПК), диацереин и др.) известны еще с середины прошлого века и изначально рассматривались в качестве вспомогательной симптоматической терапии (отсюда и название) остеоартрита в связи с влиянием на трофику хряща и его структуру. Однако успешные исследования *in vivo* и *in vitro*, а также развитие технологий открывали новые точки приложения, а также новые аспекты механизма действия именно на патогенетическое звено.

В здоровом суставе гомеостаз хряща и кости поддерживается благодаря сбалансированности анаболических и катаболических процессов, которые регулируются про- и противовоспалительными медиаторами, в том числе интерлейкинами (ИЛ-1, -2, -6 и т. д.), фактором некроза опухоли альфа (ФНО-α) и др. [2]. При ОА гиперпродукция ИЛ-1 приводит к смещению баланса в сторону катаболических и антианаболических процессов, следствием чего являются снижение синтеза компонентов хрящевого матрикса и усиление его деградации.

### К основным эффектам ИЛ-1 можно отнести следующее.

Доказано, что ИЛ-1 опосредованно индуцирует апоптоз хондроцитов и синовиоцитов, а также играет ключевую роль в индукции воспалительных



реакций, следствием чего является нарушение функциональной активности хондроцитов и уменьшение объема хрящевой ткани при ОА [1].

Способность усиливать образование хондроцитами катаболических факторов — матриксных металлопротеиназ (ММП) и оксида азота (NO), а также снижать экспрессию специфических ферментов тканевых ингибиторов металлопротеиназ (tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP)), ингибирующую активность ММП [2, 3].

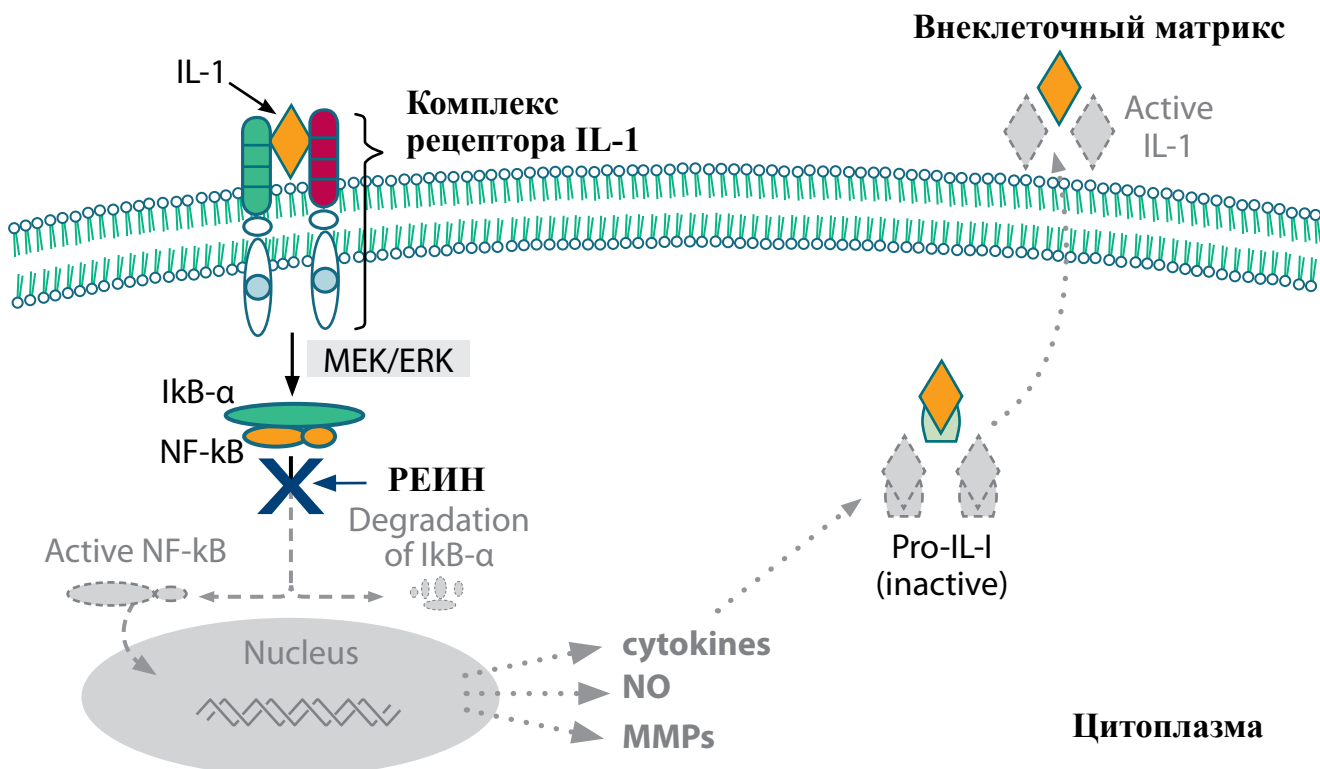
Наряду со стимуляцией продукции других провоспалительных цитокинов ИЛ-1 по механизму положительной обратной связи индуцирует повышенную собственную выработку клетками-продуцентами. Так, сигнал, передаваемый на рецептор ИЛ-1, вызывает активацию фактора транскрипции и ядерного фактора κВ (NF-κB), которые, в свою очередь, активируют экспрессию гена ИЛ-1, что ведет к дальнейшему образованию цитокина с развитием целого каскада патофизиологических реакций: деградации хряща, ремоделированию субхондральной кости и прогрессированию воспалительных изменений [4].

В свою очередь, ИЛ-1β тормозит экспрессию коллагена и протеогликанов, стимулирует синтез и высвобождение эйкозаноидов — простагландинов и лейкотриенов [5].

Дегенерация диска имеет место во время нормального процесса старения, а в пораженном диске этот ход событий ускоряется. Это многофакторный процесс, зависящий от механических нагрузок, давления, генетических факторов и изменений в клеточной биологии диска. Хондроцитоподобные клетки пульпозного ядра синтезируют как факторы роста (инсулиноподобный фактор роста и проч.), так и провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли). Факторы роста участвуют в регуляции, стимулируют продукцию протеинов межклеточной матрицы межпозвоночного диска. Цитокины, напротив, подавляют матричный синтез и стимулируют продукцию ферментов (металлопротеиназы и т. п.), которые нарушают баланс между синтезом и деградацией, разрушают межклеточный матрикс ядра диска, угнетают продукцию его компонентов — коллагена II типа и агрекана [6].

Суммируя вышесказанное, можно с уверенностью отметить, что и ОА, и дискогенная боль в спине имеют в своей основе общие патологические механизмы. А учитывая, что фасеточные суставы являются синовиальными, остеоартрит развивается в них так же, как в коленных или тазобедренных.

Диацереин является противовоспалительным препаратом, ингибитором интерлейкина 1-β (IL-1β).



**Рис. 1.** Механизм действия диацереина

Синим отмечено блокирующее действие реина на внутриклеточную активацию транскрипционного фактора NFκB, снижающее экспрессию генов, ответственных за продукцию провоспалительных цитокинов: ФНО-α, оксида азота (NO), металлопротеиназ (MMPs), а также собственную выработку ИЛ-1

При приеме *per os* он деацетируется и превращается в активный метаболит — реин, который практически полностью (> 90%) связывается с белками плазмы, достигая пиковой концентрации через 15–30 минут. Оптимальная доза препарата для взрослых составляет 100 мг в день. Долгое время было известно только о блокировании системы IL-1 $\beta$ , однако с развитием понимания механизмов развития ОА и неспецифической боли спине, сложных взаимосвязей провоспалительных цитокинов, матриксных металлопротеиназ (ММП) [7], транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B и т. п. изменились и представления о механизме действия диацереина, что сподвигло ученых на дальнейшее проведение многочисленных рандомизированных клинических исследований с целью оценки структурно-модифицирующего, симптом-модифицирующего эффекта, влияния на другие провоспалительные цитокины, антикатаболическое звено, факторы роста, а также воздействия на процессы ремоделирования субхондральной кости.

Что касается воздействия диацереина, то он обладает следующими эффектами:

- блокирует внутриклеточную активацию транскрипционного фактора NF $\kappa$ B, снижающего экспрессию генов, ответственных за продукцию провоспалительных цитокинов: ФНО- $\alpha$ , оксида азота (NO), металлопротеиназ (MMPs), способствующих разрушению хряща [8];

- уменьшает экспрессию рецепторов IL-1 на поверхности хондроцитов, следовательно, снижает чувствительность клеток к его действию [9];

- снижение экспрессии IL-6;

- уменьшает продукцию IL-1 конвертирующего фермента;

- блокирует собственную выработку IL-1 по механизму отрицательной обратной связи;

- увеличивает экспрессию трансформирующих факторов роста (TGF), что приводит к увеличению числа и активности клеток с повышением образования протеогликанов, коллагена [10].

С целью улучшения биодоступности и ускорения анальгетического действия SYSADOA могут применяться парентерально, в виде внутримышечных инъекций. К числу таких препаратов относится Румалон<sup>®</sup>, представляющий собой гликозаминогликан-пептидный комплекс (ГПК). Это экстракт хрящей и костного мозга телят, содержащий хондроитин-4-сульфат (64,5%), хондроитин-6-сульфат (16,5%), хондроитин (95%), дерматансульфат (3,4%), гиалуроновую кислоту (2,1%), кератансульфат (4,0%) и пептиды.

Механизм действия ГПК имеет несколько точек приложения: препарат уменьшает воспаление, противодействуя подавляющему действию провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, -6) на синтез

протеогликанов в хрящевой ткани, повышая уровень тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ, снижая активность коллагеназы и гиалуронидазы, а также стимулирует синтез протеогликанов, коллагена II типа, гиалуроновой кислоты в хондроцитах [11–16].

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

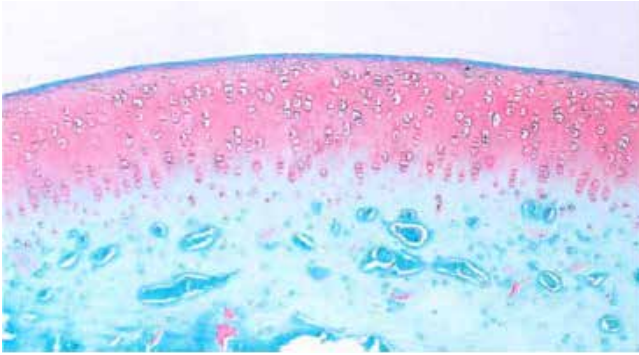
Применение Румалона<sup>®</sup> при моделировании ОА у кроликов путем удаления медиального мениска при профилактическом внутримышечном применении в возрастающих дозах (0,05–0,5 мл/кг) привело к статистически значимому уменьшению площади очагов ОА по данным гистологии [17]. Результаты подтвердили тот факт, что Румалон<sup>®</sup> не только блокирует развитие очагов ОА при профилактическом назначении, но и восстанавливает сформировавшиеся ранее очаги при терапевтическом применении. Согласно полученным результатам Румалон<sup>®</sup> может оказывать такое действие путем снижения уровня протеиназы за счет селективного ингибирования ее синтеза, блокирования активации и усиления выработки ингибитора металлопротеиназы.

Благоприятное влияние диацереина на хрящевую ткань и субхондральную кость наблюдалось при моделировании ОА у различных видов животных. Диацереин последовательно демонстрировал снижение потери хрящевой ткани по сравнению с контрольными группами, не получавшими лечения [18–22], улучшение состояния участков повреждения хряща при экспериментальном моделировании хондролиза в тазобедренном суставе у собак [23], вызывал повышение минеральной плотности костной ткани, а также уменьшение толщины субхондральной костной пластины. Наконец, профилактическое применение диацереина при моделировании ОА у крыс характеризовалось замедлением развития артрита на фоне менискэктомии [24].

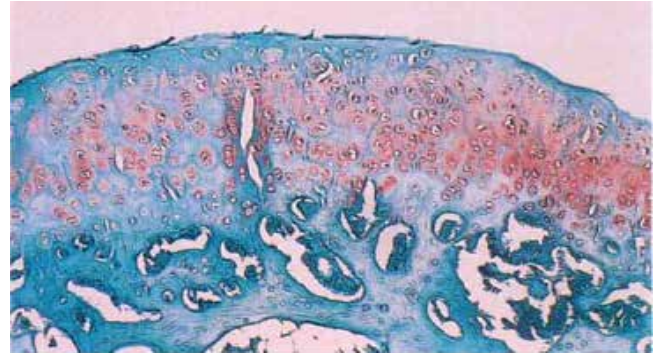
## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы приведем краткое изложение результатов исследований, демонстрирующих и подтверждающих различные эффекты Румалона и Диафлекса при остеоартрите и неспецифической боли в спине.

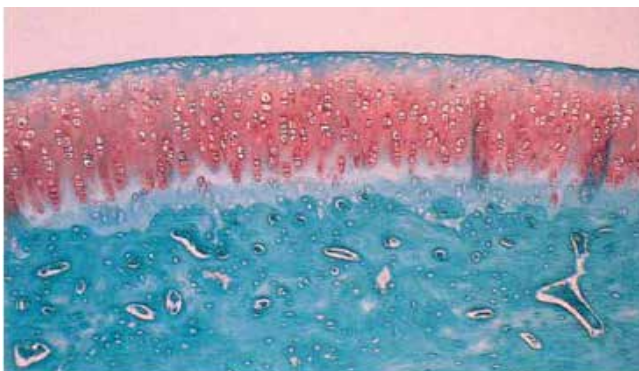
Структурно-модифицирующий эффект диацереина был изучен в трехлетнем рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 446 больных первичным коксартрозом. Измерение суставной щели осуществляли при ежегодной рентгенографии тазобедренного сустава. Результаты показали, что в группе пациентов, получавших диацереин, рентгенологическое прогрессирование (сужение суставной щели тазобедренного сустава не менее чем на 0,5 мм) составило 47,3% против 62,3% в группе плацебо,  $p = 0,007$  (рис. 3). Замедление прогрессирования ОА в те-



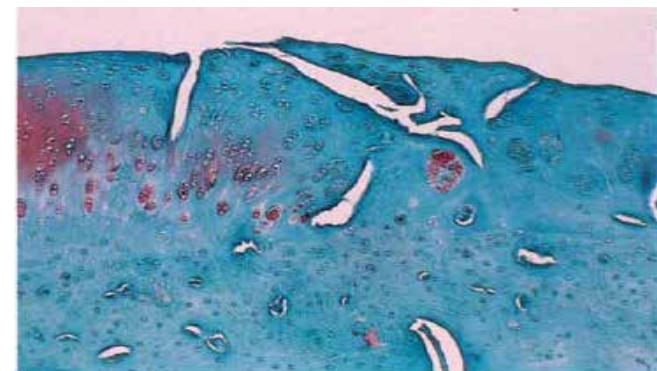
А — продольный срез медиального хряща бедренной кости кролика, которому не проводили операции



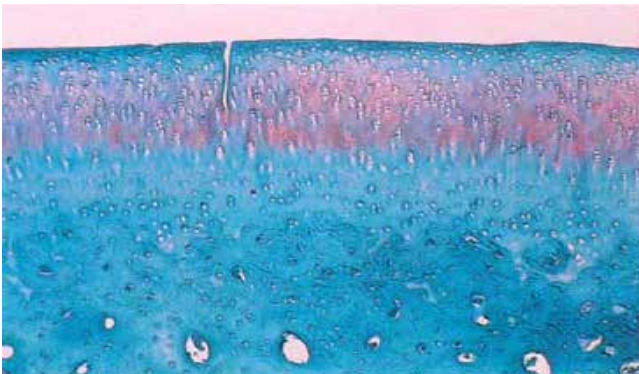
В — медиальный хрящ бедренной кости у кролика через 6 недель после частичной медиальной менискэктомии (контрольная группа кроликов с остеоартрозом (ОА), исследование по оценке профилактического применения)



С — медиальный хрящ бедренной кости кролика, которому провели частичную медиальную менискэктомию, а затем вводили гликозаминогликан-пептидный комплекс (ГПК) в дозе 0,25 мг/кг 3 раза в неделю в течение 6 недель (исследование по оценке профилактического лечения)



Д — медиальный хрящ бедренной кости кролика через 20 недель после частичной медиальной менискэктомии (контрольная группа кроликов с ОА, исследование по оценке терапевтического применения)



Е — медиальный хрящ бедренной кости кролика, которому провели частичную медиальную менискэктомию на 20 недель раньше остальных и у которого к моменту начала лечения ГПК (в дозе 0,25 мг/кг 3 раза в неделю в течение 14 недель) очаг ОА развивался в течение 6 недель (исследование по оценке терапевтического применения). Увеличение в 100 раз

**Рис. 2.** Микрофотографии суставного хряща кроликов после окрашивания сафранином О

чение трехлетнего приема препарата: в среднем  $0,18 \pm 0,25$  мм в год против  $0,23 \pm 0,23$  мм в год в группе плацебо свидетельствует о структурно-модифицирующем действии диацереина [25].

Симптоматическое действие Диафлекса (диацереина) было рассмотрено и представлено нами на примере трех независимых исследований разных лет.

В 2015 г. Лиля и соавт. провели исследование клинической эффективности, переносимости и безопасности препарата Диафлекс в сравнении с хондро-

итина сульфатом натрия у больных с ОА коленных суставов при непрерывном приеме в течение 12 месяцев, а также оценку эффекта «последствия» препаратов. Все пациенты были разделены на две группы по 15 больных в каждой: 1-я принимала Диафлекс (диацереин) в дозе 50 мг 2 р/сут в течение 12 месяцев, 2-я — хондроитина сульфат натрия в дозе 500 мг [26]. При наличии у пациента болевого синдрома в первые 7 дней терапии допускалось назначение парацетамола до 2 г/сут, а затем — по требованию.



**Таблица. Динамика индекса ВАШ боли у обследованных больных**

Группа	Начало терапии (В. 1)	Через 6 мес. (В. 5)	Через 12 мес. (В. 7)	Через 15 мес. (В. 8)
1-я	56,2 ± 13,5*	23,3 ± 16,9*	25,4 ± 17,7*	28,9 ± 25,6*
2-я	55,7 ± 12,3*	24,8 ± 20,2*	28,4 ± 19,3*	31,6 ± 16,3*

\*  $p > 0,05$ .

Результаты исследования свидетельствуют о том, что у больных на фоне приема исследуемых препаратов наблюдалось значимое уменьшение болевого синдрома, что выражалось в снижении индекса ВАШ (табл. 1) [26]. Следует обратить внимание на то, что, несмотря на отсутствие достоверных различий в группах, в зависимости от длительности терапии, показатель ВАШ (боли) сохранялся менее 30 на протяжении всего периода активного приема препаратов.

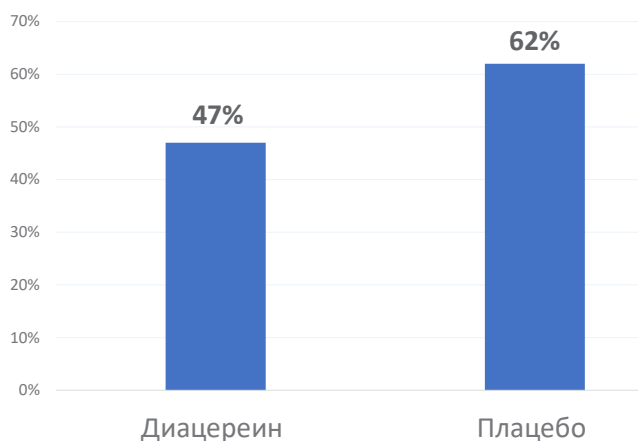
При анализе суммарного индекса WOMAC (боль, скованность, функциональная недостаточность суставов) у больных 2-й группы отмечалось практически линейное его снижение на протяжении всего периода наблюдения, в то время как у пациентов 1-й группы (принимавших Диафлекс) динамика этого показателя существенно отличалась (рис. 2). Так, в первые 6 месяцев терапии наблюдалось выраженное снижение индекса WOMAC с последующей его стабилизацией и формированием «плато» на достаточно низком уровне.

На фоне применения исследуемых препаратов у больных обеих групп снизилась общая потребность в приеме парацетамола, при этом анальгетик был полностью отменен у 7 (46,7%) пациентов, принимающих Диафлекс, и только у 3 (20%), принимавших хондроитина сульфат натрия.

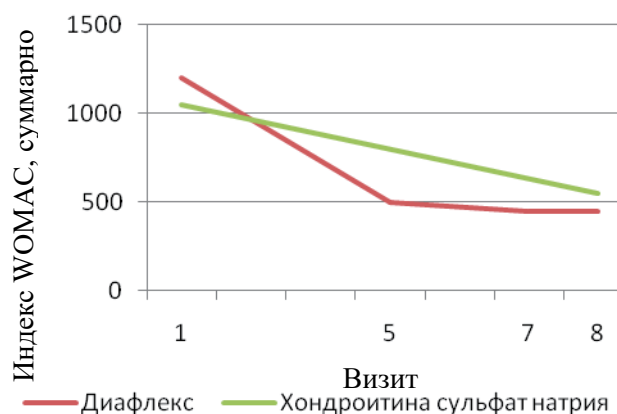
Второе исследование эффективности, безопасности и дополнительных преимуществ диацереина у больных с сердечно-сосудистой коморбидностью при наличии абсолютных противопоказаний к назначению НПВП было проведено на клинической

базе кафедры клинической фармакологии, фармакотерапии и скорой медицинской помощи МГМСУ им. А. И. Евдокимова [35]. В исследование были включены 187 пациентов с ИБС и хронической болью вследствие ОА. В качестве обезболивания больным был рекомендован диацереин (Диафлекс) в дозе 100 мг в сутки (по 50 мг в 2 приема). При недостаточном обезболивании назначался дополнительный прием парацетамола в титруемой дозе от 1 до 4 г в сутки (2–8 таблеток). В контрольной группе применялся только парацетамол в титруемой дозе.

В ходе исследования были получены следующие результаты: назначение диацереина в комплексной терапии больных с сочетанием ССЗ и хронической болью при ОА позволяет снизить интенсивность боли на 80% за 90 дней терапии ( $p = 0,03$ ), а также снизить дозу и сроки приема парацетамола на 71,5% ( $p = 0,04$ ) за тот же период для достижения оптимального обезболивания. Прием диацереина в течение 90 дней привел к снижению маркеров системного воспаления (СРБ на 76,7%,  $p = 0,04$ ; ИЛ-1 $\beta$  на 30%,  $p = 0,04$ ), в то время как в контрольной группе (без диацереина) отмечено недостоверное увеличение концентрации данных маркеров. Преимуществом диацереина был благоприятный профиль безопасности. Полученные данные позволяют рекомендовать диацереин в качестве базисной терапии ОА у больных с коморбидными состояниями, в том числе при противопоказаниях к назначению НПВП. В последнем случае диацереин (Диафлекс) является полной альтернативой традиционным НПВП [35].



**Рис. 3.** Процентное соотношение прогрессирования коксартроза по данным рентгенографии



**Рис. 4.** Динамика суммарного индекса WOMAC



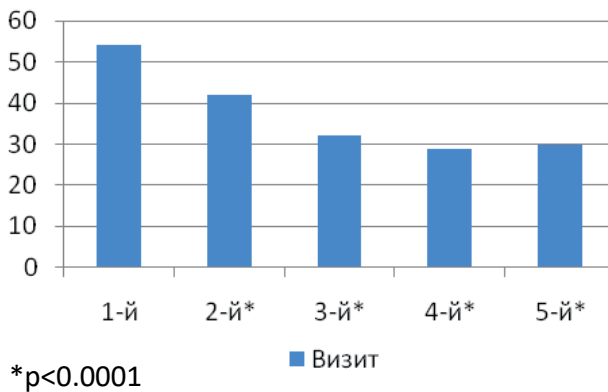


Рис. 5. Динамика интенсивности боли по шкале ВАШ

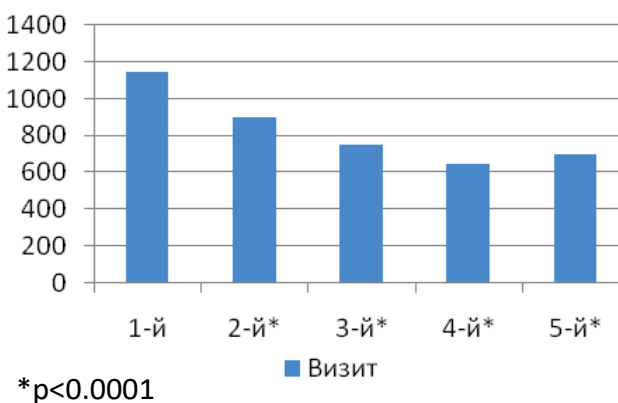


Рис. 6. Динамика суммарного индекса WOMAC

В третьем исследовании Алексеевой Л. И. и соавт. участвовали 80 пациентов возрасте 40–75 лет с первичным ОА коленных суставов, с болью при ходьбе более 40 мм (по ВАШ), со II или III рентгенологической стадией ОА по Kellgren-Lawrence. Диафлекс назначали по 1 капсуле (50 мг) в день в течение первого месяца с переходом на полную суточную дозу 50 мг 2 раза в день во время основных приемов пищи в течение последующих 5 месяцев. Все больные до включения в исследование принимали НПВП, в основном это были нимесулид или мелоксикам. Длительность приема варьировала от 1 до 4 месяцев [27, 28].

Данные исследования продемонстрировали статистически значимое уменьшение боли при ходьбе уже ко 2-му визиту, т. е. через месяц терапии ( $57,1 \pm 9,7$  и  $44,7 \pm 13,9$ ;  $p < 0,0001$ ). Дальнейшее достоверное улучшение показателей наблюдалось при каждом визите, на протяжении всей 6-месячной терапии (рис. 5). Суммарный индекс WOMAC —  $1227,9 \pm 355,2$ ,  $982,9 \pm 389,819 \pm 391$  и  $723,2 \pm 407,7$ ;  $p < 0,0001$  (рис. 6).

После окончания периода лечения и трехмесячного наблюдения данные показатели практически не увеличивались, что демонстрирует наличие эффекта последствия препарата. В начале терапии Диафлексом почти все больные (98,8%) принимали НПВП постоянно или по потребности. Через месяц лечения

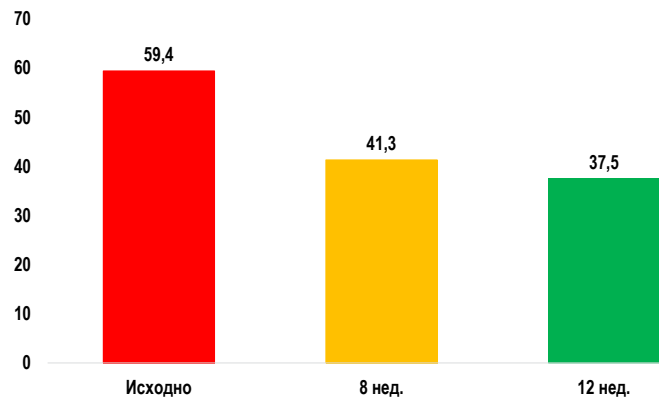


Рис. 7. Динамика боли по ВАШ (мм)

26 (32,5%) пациентов смогли полностью отказаться от приема НПВП, 54 (67,5%) продолжали их использовать ежедневно или по потребности. Таким образом, через месяц лечения почти в 1,5 раза уменьшилась необходимость в приеме НПВП. Через три месяца терапии от НПВП смогли отказаться уже 45 (56,3%) пациентов, продолжили их прием 35 (43,7%). Через 6 месяцев потребность в приеме НПВП уменьшилась в 3,43 раза: 71,2% больных отменили НПВП, 28,8% продолжили их принимать по потребности.

Разумеется, не все пациенты отвечают на лечение пероральными SYSADOA, практически в любом исследовании сохраняется небольшой процент больных, не отметивших улучшения и неудовлетворенных результатами терапии. Для оценки эффективности препарата для парентерального введения Румалона® проводилось наблюдательное исследование (ПРИМУЛА), ориентированное именно на таких пациентов ( $n = 115$ ), с критериями включения, описанными выше, принимавших ранее пероральные хондропротекторы три месяца и более. Всем больным был назначен ГПК (Румалон®) по схеме, представ-

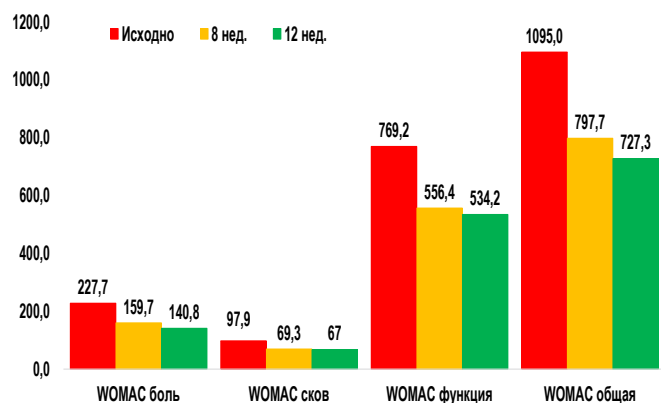


Рис. 8. Динамика индекса WOMAC

ленной в инструкции по применению: внутримышечные инъекции в 1-й день — 0,3 мл, 2-й день — 0,5 мл, затем по 1 мл 3 раза в неделю. Каждый больной получил 25 инъекций ГПК на курс [29]. Динамика состояния больных определялась спустя 8 и 12 недель после начала терапии — сразу после окончания курса ГПК и затем еще через месяц. Основным критерием оценки эффективности Румалона® было уменьшение выраженности боли в суставах по шкале ВАШ и значения индекса WOMAC.

Таким образом, результаты исследования ПРИМУЛА подтверждают хороший лечебный потенциал Румалона® при ОА коленного сустава. К моменту завершения терапевтического курса снижение выраженности суставной боли (ВАШ) и индекса WOMAC составляло  $\approx 30\%$  от исходного уровня. При этом улучшение состояния больных сохранялось и даже увеличивалось через месяц после прекращения инъекций ГПК, что подтверждает стойкое патогенетическое действие препарата. Почти у 1/3 больных удалось полностью отменить НПВП, а еще у 1/3 — существенно снизить их суммарную необходимую дозу. Большинство пациентов (75,6%) отметили хорошую или превосходную эффективность Румалона®.

Эффективность гликозаминогликан-пептидного комплекса (Румалон®) при рецидиве хронической боли у коморбидных пациентов при остеоартрите коленных суставов также была продемонстрирована в наблюдательной программе ДАРТС [36]. В исследовании приняли участие 50 пациентов. Включенным в программу пациентам был назначен Румалон внутримышечно в дозе 0,3 мл в 1-й день, 0,5 мл во 2-й день и с 4-го по 50-й день (через день) по 1 мл, суммарно — 25 инъекций препарата, длительность наблюдения составила 180 дней. Результаты наблюдательной программы позволяют сделать следующие выводы: применение Румалона при обострении хронической боли у коморбидных больных позволяет уменьшить интенсивность боли на 43% к концу курса терапии, а к 90-му и 180-му дням наблюдения на 61,1% и 66,9% соответственно. Таким образом, клинический эффект после курса лечения Румалоном сохраняется в течение 180 дней, что значительно улучшает качество жизни пациентов [36].

Одним из достоинств SYSADOA считается хорошая переносимость и низкая частота серьезных неблагоприятных реакций. Это особенно важно, учитывая проблему мультикоморбидности ОА, так как пожилые люди, составляющие основной контингент пациентов с этим заболеванием, зачастую имеют сопутствующую патологию сердечно-сосудистой системы (ССС), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), эндокринной и мочевыделительной систем.

Наличие коморбидных заболеваний существенно повышает риск осложнений и ограничивает использование НПВП и ГКС при ОА. Для Диафлекса, в отличие от этих препаратов, развитие системных осложнений не характерно, поэтому с точки зрения безопасности он представляется средством выбора для многих коморбидных пациентов. Приведенная ниже работа представляет анализ результатов терапии Диафлексом в течение 4 недель 3479 больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата (ОА и дорсалгии), которым препарат был назначен в дозе 100 мг/сут (РОКАДА) [30]. Результаты лечения оценивались по следующим параметрам: выраженность боли до и через 4 недели после начала терапии, оценка удовлетворенности результатом лечения, наличие симптомов со стороны ЖКТ, уровень АСТ, АЛТ. Самым частым осложнением оказалась диспепсия. Жалобы на неприятные ощущения со стороны ЖКТ (умеренные или слабые боли в эпигастрии, тошнота) предъявляли около 10% больных. Клинически выраженной патологии гепато-билиарной системы, за исключением одного случая обострения желчнокаменной болезни, отмечено не было. Значимое повышение трансаминаз было зафиксировано лишь у 20 пациентов (0,57%). Следует обратить внимание, что большинство больных принимали еще и НПВП, для которых характерны и явления диспепсии, и повышение трансаминаз. Кроме всего прочего, применение диацереина повышало частоту актов дефекации в то время как серьезная диарея имела место только у 2,3% пациентов. В остальном прием Диафлекса привел к нормализации стула у многих пациентов с запорами, что являлось серьезной проблемой для пожилых людей, страдающих ОА.

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИ БОЛИ В СПИНЕ

Стоит обратить внимание, что эффективность и безопасность Румалона и Диафлекса оценивались не только у пациентов с ОА, но также и при боли в спине. Кроме того, интерес к их эффектам при неспецифической боли в спине стал поводом для ряда исследований последних лет, два из которых мы приводим ниже. Это близкие по дизайну исследования, проведенные с целью оценки эффективности и безопасности Диафлекса и Румалона при хронической неспецифической боли в спине.

В первом из них участвовали 100 пациентов с длительностью болевого синдрома не менее трех месяцев и интенсивностью боли по ВАШ 40 мм и более. Диафлекс назначался по схеме 50 мг 1 раз в сутки в течение первого месяца, далее — 50 мг 2 раза в сутки со 2-го по 4-й месяцы [31]. Длительность на-

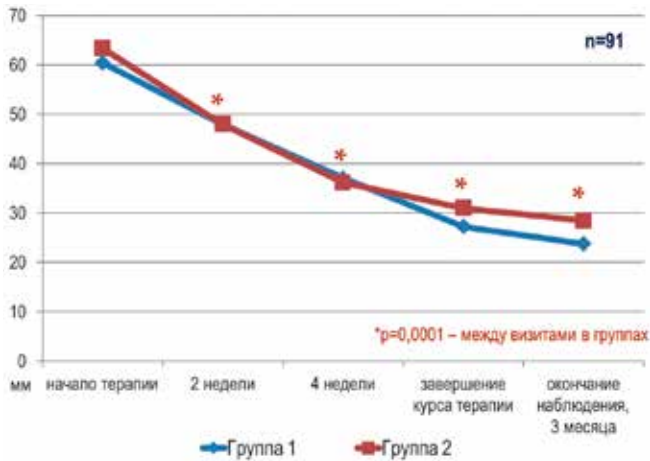


Рис. 9. Интенсивность боли по шкале ВАШ (Румалон®)

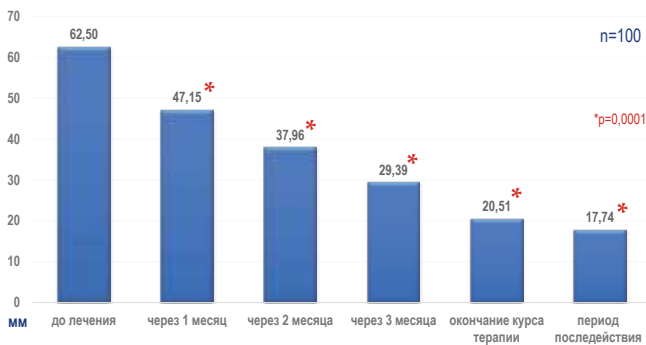


Рис. 10. Интенсивность боли в спине по ВАШ (Диафлекс)

блюдения составляла полгода, данные пациентов оценивались в течение 120 дней активной терапии и до 180 дней после. Разрешенная сопутствующая обезболивающая терапия включала лишь парацетамол в дозе до 2 г в сутки по требованию.

В другом исследовании участвовал 91 пациент с длительностью боли не менее трех месяцев и интенсивностью боли по ВАШ 40 мм и более. Для сравнения эффективности монотерапии Румалоном и его комби-

нации с НПВП пациенты были разделены на две группы. Группа 1 включала 61 пациента, которые получали терапию препаратом Румалон по следующей схеме: 1-й день — 0,3 мл в/м, 2-й день — 0,5 мл в/м, начиная с 3 дня — по 1 мл через день. Полный курс — 25 в/м инъекций. Группа 2 включала 30 пациентов, которые получали терапию препаратом Румалон по той же схеме + Мелоксикам 7,5 мг в течение 10 дней. Пациентам обеих групп было разрешено принимать парацетамол до 2 г в сутки при необходимости дополнительно купирования боли [32].

И в том и другом случае отмечалось снижение интенсивности боли по ВАШ (рис. 1, 2), увеличение функциональной активности по шкале Роланда-Морриса (рис. 3, 4).

Достоверных отличий между группами сравнения по вышеуказанным параметрам не выявлено, что говорит в пользу того, что Румалон успешно можно использовать в качестве монотерапии, отказавшись от сопутствующего приема НПВП, что весьма кстати у коморбидных пациентов. Так, через две недели терапии 39% пациентов уже смогли отказаться от приема НПВП, к концу курса — 69%, через 1,5 месяца после окончания курса терапии — уже 81%.

В исследовании препарата Диафлекс в назначении дополнительного обезболивания перед началом терапии нуждались 51% пациентов. К концу первого месяца лечения 78% из них смогли полностью отказаться от приема НПВП, а к окончанию исследования лишь три пациента (3%) нуждались в дополнительной терапии боли. 20% пациентов к моменту завершения терапии Диафлексом отмечали полное исчезновение болевых ощущений в области спины. К окончанию периода последствие 94% пациентов не использовали дополнительное обезболивание, что коррелирует с данными многочисленных исследований применения препарата Диафлекс у пациентов с остеоартритом [31].

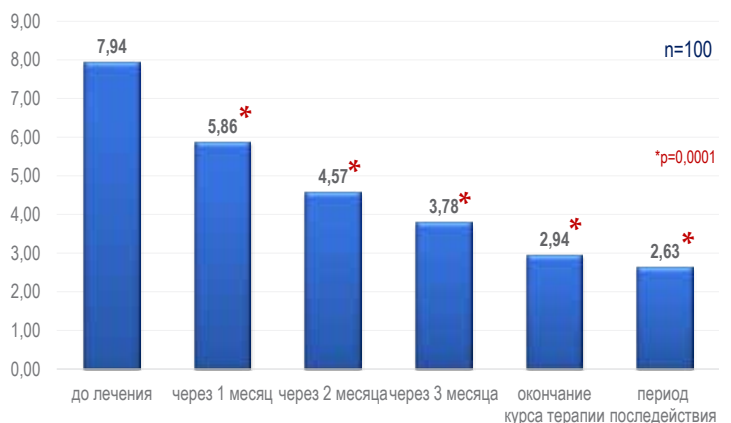
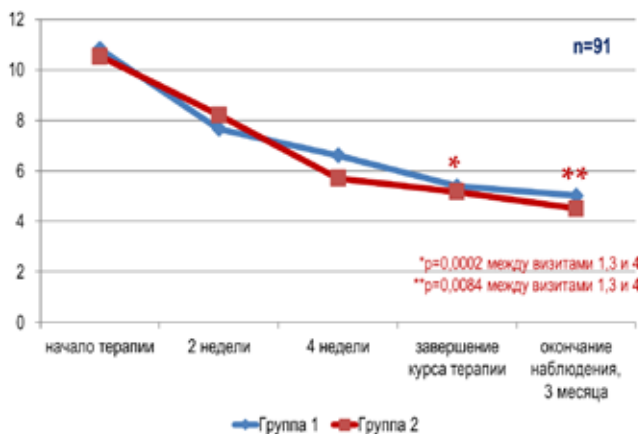


Рис. 11, 12. Динамика двигательной функциональной активности по шкале Роланда-Морриса (Румалон слева, Диафлекс справа)

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

SYSADOA в настоящее время являются обязательным компонентом комплексной терапии остеоартрита согласно рекомендациям Европейской антивоспалительной лиги (EULAR) [33] для уменьшения боли, улучшения функции суставов; эффект сохраняется в течение нескольких месяцев после их отмены, кроме того, они хорошо переносятся больными. Их применение замедляет прогрессирование дегенеративных изменений суставов и позвоночника, оказывает отсроченное противовоспалительное и обезболивающее действие. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеоартроза (ОП) и ОА (ESCEO) на основании заключения рабочей группы, состоящей из 11 экспертов по лечению заболеваний опорно-двигательного аппарата, рекомендует применять препараты этой группы в качестве базисной фармакологической терапии для длительного лечения ОА [34].

Учитывая вышеизложенное, становится ясно, что в настоящее время Румалон и Диафлекс переживают период возрастающего интереса, который усиливается вследствие открытых за последние годы новых механизмов воздействия на воспаление, дегенерацию хрящевой ткани, порочный круг формирования хронической боли. Препараты воздействуют на патогенетические механизмы таких актуальных проблем, как остеоартрит и неспецифическая боль в спине. Перспективным представляется совместное использование данных препаратов с учетом возможного потенцированного эффекта.

## Литература

- Pelletier J. P., Di Battista J. A., Roughley P. et al. Cytokines and inflammation in cartilage degradation // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 1993. P. 545–568.
- Dozin B., Malpeli M., Camardella L. et al. Response of young, aged and osteoarthritic human articular chondrocytes to inflammatory cytokines: molecular and cellular aspects // *Matrix Biol.* 2002; 21 (5): 449–459.
- Rediske J., Koehne C. F., Zhang B., Lotz M. The inducible production of nitric oxide synthase in human chondrocytes // *Osteoarthritis Cartilage* 1994; 2: 199–206.
- Barnes P. J., Karin M. Nuclear factor-kappa B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases // *N. Engl. J. Med.* 1991; 336 (15): 1066–1071.
- Zhong-Yuan Wan et al. Downregulated interleukin 37 expression associated with aggravation of intervertebral disc degeneration // *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7 (2): 656–662.
- Yin-gang Zhang, Tuan-mao Guo, Xiong Guo, and Shixun Wu. Clinical diagnosis for discogenic low back pain // *J Biol Sci.* 2009; 5 (7): 647–658. Published online 2009 Oct 13.
- Da Silva et al. Diacerein reduces joint damage, pain behavior and inhibits transient receptor potential vanilloid 1, matrix metalloproteinase and glial cells in rat spinal cord // *International Journal of Rheumatic Diseases* 2015.
- Mendes AF, Caramona MM, de Carvalho AP et al. Diacerein and Rhein prevent IL-1b-induced nuclear factor-kappa B activation by inhibiting the degradation of inhibitor kappa B alpha // *Pharmacol Toxicol*, 2002, 91: 22–8.
- Martel-Pelletier J, Mineau F, Jolicoeur FC, Cloutier JM, Pelletier JP. In vitro effects of diacerein and rhein on interleukin 1 and tumor necrosis factor-alpha systems in human osteoarthritic synovium and chondrocytes // *J Rheumatol*, 1998, 25 (4): 753–62.
- Bibiane Steinecker-Frohnwieser. Pharmacological treatment with diacerein combined with mechanical stimulation affects the expression of growth factors in human chondrocytes // *Biochemistry and Biophysics Reports* 2017; 11: 154–160.
- Bellare et al. Effect of a combination of glucosamine and chondroitin sulphate supplementation on the symptomatic relief observed in Indian patients with knee osteoarthritis // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2013; 5 (4).
- Klein R, Becker EW, Berg PA, Bernau A. Immunomodulatory properties of rumalon, a glycosaminoglycan peptide complex, in patients with osteoarthritis: activation of T helper cell type 2 cytokines and antigen-specific IgG4 antigen-specific IgG4 antibodies // *J Rheumatol* 2000; 27 (2): 448–54.
- Dean D, Muniz O, Rodriguez I et al. Amelioration of lapine osteoarthritis by treatment with glycosaminoglycan-peptide association complex (Rumalon) // *Arthritis Rheum* 1991; 34: 304–13.
- Vignon E, Martin A, Mathieu P et al. Study of the effect of a glycosaminoglycan-peptide complex on the degradative enzyme activities in human osteoarthritic cartilage // *Clin Rheumatol* 1990; 9 (3): 383–8.
- Bouakka M, Loyau G, Bocquet J. Effect of a glycosaminoglycan-peptide complex on the biosynthesis of proteoglycans in articular chondrocytes treated with interleukin-1 // *Curr Ther Res* 1988; 43: 588–99.
- Annefeld M, Erne B. The mode of action of a glycosaminoglycan-peptide-complex (Rumalon) on articular cartilage of the rat in vivo // *Clin Rheumatol* 1987; 6 (3): 340–9.
- David D. Dean et al. Улучшение течения остеоартроза у кроликов благодаря применению гликозаминогликан-пептидного комплекса (Румалон). 09. 1991.
- Брандт К. Д., Смит Г., Канг С. Й., Майерс С., О'Коннор Б., Альбрехт М. Действие диацереина при ускоренном моделировании остеоартроза у собак // *Osteoarthr Cartil.* 1997; 5: 438–49.
- Смит Г. Н. Младший, Майерс С. Л., Брандт К. Д., Миклер Е. А., Альбрехт М. Е. Лечение диацереином характеризуется уменьшением выраженности остеоартроза при моделировании остеоартроза у собак с дефектом крестообразной связки // *Arthritis Rheum.* 1999; 42 (3): 545–54.
- Гош П., Сю А., Ха С. Й., Букхардт Д., Литтл К. Evaluation des effets de la diacerein dans un modele ovin d'arthrose [Оценка действия диацереина при моделировании остеоартроза у овец] // *Rev Prat.* 1998; 48 (Suppl 17): S24–30. На французском языке.
- Бенделе А. М., Бенделе Р. А., Ульман Ж. Ф., Суон Б. П. Effets benefiques d'un traitement par la diacerein chez des cobayes atteints d'arthrose [Благоприятное влияние лечения диацереином при моделировании остеоартроза у морских свинок] // *Rev Prat.* 1996; 46: S35–9.
- Мазьерс Б., Берда Л. Действие диацереина (ART 50) при экспериментальном моделировании ОА после контузии // *Osteoarthr Cartil.* 1993; 1 (1): 47.
- Киадай Х. К., Такахаши Х. К., Штраус А. Х., Ибанез Ж. Ф., Дукас Р., Китадай Ф. Т. и др. Действия диацереина в форме для приема внутрь (DAR) при экспериментальном моделировании хондролитизиса в тазобедренном суставе // *J Orthop Res.* 2006; 24 (6): 1240–8.
- де Резенде М. У., де Кампос Гуржель Х. М., Вилака младший П. Р., Куроба Р. К., Лопес А. С., Филлипи Р. З. и др. Сравнение диацереина и глюкозамина при моделировании остеоартроза у крыс // *Clinics.* 2006; 61 (5): 461–6.
- Dougades M, Nguen M, Berdah L et al. Evaluation of the structure-modifying effects of Diacerein in hip osteoarthritis. ECHODIAN, a three-year-placebo-controlled trial // *Arthr Rheum*, 2001, 44 (11): 2539–47.
- Лиля А. М. и соавт. Диацереин в терапии остеоартрита коленных суставов: результаты сравнительного исследования // *РМЖ Ревматология* 2016; 2.
- Алексеева Л. И. и соавт. Эффективность и безопасность диацереина у пациентов с остеоартритом коленных суставов // *Современная Ревматология* 2017; 3.
- Алексеева Л. И., Кашеварова Н. Г. Диацереин при лечении остеоартрита // *Медицинский совет* 2016; 8.
- Каратеев А. Е. и соавт. Терапевтический потенциал инъекционной формы гликозаминогликан-пептидного комплекса при лечении остеоартрита коленного сустава по результатам исследования ПРИМУЛА (Применение Румалона при Исходно Малом Успехе в Лечение остеоартрита): дополненные данные // *Consilium medicum* 2018; 20 (9).
- Каратеев А. Е., Алексеева Л. И. Оценка переносимости диацереина в реальной клинической практике. Результаты исследования РОКАДА (Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диафлекса при остеоартрозе) // *Научно-практическая ревматология* 2015; 53 (2): 169–174.
- Данилов Ан. Б. Хроническая неспецифическая боль в спине: многоцентровое исследование препарата Диафлекс // *Manage pain* 2018; 3.
- Алексеева Л. И. и соавт. Возможности патогенетического лечения хронической боли в спине // *Manage pain* 2018; 2.
- Olivier Bruyère et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in European internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO); Seminars in Arthritis and Rheumatism (2014).
- Павелка К. и соавт. Диацереин: преимущества, риски и место в процессе ведения пациентов с остеоартрозом. Отчет ESCEO на основании экспертного заключения // *Biochemistry and Biophysics Reports* 2017; 11: 154–160.
- Наумов А. В., Ховасова Н. О. Рекомендованная терапия остеоартрита: новые решения старых задач // *РМЖ* 2016; 1.
- Наумов А. В., Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Ховасова Н. О. Эффективность и безопасность гликозаминогликан-пептидного комплекса в терапии обострений хронической боли при остеоартрите коленных суставов у коморбидных больных (результаты наблюдательной программы ДАРТС) // *Лечащий врач* 2018; 7.



# Румалон®

гликозаминогликан-пептидный комплекс  
раствор для инъекций 1 мл № 25  
1 мл № 10

Эффективное воздействие  
на три важнейших компонента  
неспецифической болевой  
синдрома в спине:

- ✓ уменьшение воспаления
- ✓ замедление деградации межпозвонковых дисков
- ✓ улучшение процессов репарации в позвоночнике



**НВИ!**

- ✓ Снижает интенсивность боли в спине уже на 5-6 инъекции<sup>1</sup>
- ✓ Вызывает регресс нейропатического компонента боли по шкале DN4<sup>1</sup>
- ✓ 69% пациентов отказались от приёма НПВП к концу курса терапии
- ✓ Полный курс терапии в одной упаковке №25

1. А.Б. Данилов и соавт. Возможности патогенетического лечения хронической боли в спине. Manage pain май 2018 № 2



**MANAGE PAIN**  
**УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ**

**X**

M O S C O W

**14–16** NOVEMBER  
НОЯБРЯ **2019**

M O S C O W

**«Manage Pain»**  
International interdisciplinary  
Conference

---

X Междисциплинарный  
Международный конгресс  
**«Manage pain»**



АССОЦИАЦИЯ  
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ





# ЦЕРЕПРО®

## НЕЙРОПРОТЕКТОР С КОМПЛЕКСНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ<sup>1</sup>



**УЛУЧШЕНИЕ КОГНИТИВНОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ<sup>2</sup>**

**ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПОВСЕДНЕВНОЙ АКТИВНОСТИ<sup>3</sup>**

**СНИЖЕНИЕ РИСКА ИНВАЛИДИЗАЦИИ<sup>3</sup>**

**НОВАЯ ЭКОНОМИЧНАЯ УПАКОВКА<sup>4</sup> — В 2 РАЗА МЕНЬШЕ УПАКОВОК НА КУРС<sup>4</sup> И ДО 50 % ВЫГОДНЕЕ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ<sup>5</sup>**

На правах рекламы. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы и т. п. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата Церепро®.

Полную инструкцию по медицинскому применению препарата Церепро® вы можете найти на сайте: <https://products.veropharm.ru/>

veropharm  
**Церепро®**

Холина альфосцерат

Капсулы 400 мг, № 14, № 28, № 56

Ампулы 250 мг/мл, № 3, № 5

АО «ВЕРОФАРМ»

107023, Россия, г. Москва, Барабанный пер., д. 3

Тел.: (495) 792-53-30, факс: (495) 792-53-28

E-mail: [info@veropharm.ru](mailto:info@veropharm.ru), [www.veropharm.ru](http://www.veropharm.ru)

VERCER180674 от 20.09.2018

1. В. В. Афанасьев. Фармакология и клиническое применение холинотропных средств. ИПП Искусство России 2011
2. A. Muratorio<sup>1</sup>, U. Bonusselli. Нейротропный подход к лечению мультиинфарктной деменции с использованием холина альфосцерата. Международный неврологический журнал № 3(65), 2014
3. Л.В. Стаховская, С.А. Румянцева, Е.В. Силина и соавт. Лечение ишемического каротидного инсульта с позиции доказательной медицины (результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования). Фарматека № 8, 2011, стр. 60–66
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Церепро®
5. Средняя цена аптек среди МНН холина альфосцерата капсулы 400 мг в сравнении с Глиатилином, данные Medlux.ru 06.2018

Производится компанией «ВЕРОФАРМ» — подразделением группы Abbott, одного из лидеров фармацевтической отрасли