

DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-8-37-44

ВЛИЯНИЕ СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ НА ПРОЦЕССЫ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ ПОСЛЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Е. В. Екушева^{1,2}

Сукцинат представляет собой эндогенный субстрат организма человека, участвующий в разнообразных окислительно-восстановительных процессах, реакциях цикла Кребса и цепи митохондриального окисления. Этот универсальный внутриклеточный метаболит играет важную роль в регуляции физиологических, метаболических и энергопродуцирующих процессов. В статье обсуждаются вопросы нейропластичности, важности коррекции энергетического дефицита, окислительного стресса и других патофизиологических процессов и поддержания адекватной функциональной активности нейрональных структур после нарушения мозгового кровообращения. Рассматриваются вопросы нейропротективной терапии ишемического инсульта, представляющей патогенетически обоснованное направление на всех этапах восстановительного лечения после нарушения мозгового кровообращения. Одним из наиболее изученных оригинальных цитопротекторов, продемонстрировавших безопасность, эффективность и хорошую переносимость, является “Цитофлавин”. Результаты многочисленных клинических испытаний обнаружили достоверную положительную клиническо-морфологическую динамику при использовании цитофлавина у пациентов после ишемического инсульта.

Ключевые слова: сукцинат; ишемический инсульт; цитофлавин; нейропластичность.

Ишемический инсульт является одной из ведущих причин стойкой утраты трудоспособности в России и занимает второе место в структуре общей смертности и первое место среди причин первичной инвалидности, обусловленной остаточным неврологическим дефектом у большей части пациентов [7]. Достижения последних десятилетий в области фундаментальных и прикладных клинических исследований позволили расширить представления о структурной и функциональной реорганизации нервной ткани на протяжении всей жизни или феномене нейропластичности как в процессе нормального развития, так и при заболеваниях нервной системы, в частности, при ишемическом инсульте [7]. Актуальным направлением современной медицины у больных с ишемическим инсультом является повышение эффективности терапевтических стратегий, в частности, увеличение резистентности церебральных клеток к гипоксии после острого нарушения мозгового кровообращения, ингибирование свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ) и эксайтотоксических процессов, стимуляция синтеза аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) и улучшение пластичности нейрональных структур и функциональных систем головного мозга, что позво-

ляет расширить возможности дальнейшей реабилитации пациентов [7, 8].

Энергетический обмен. Цикл Кребса

Одним из обязательных условий жизни любого организма является непрерывное образование и потребление им энергии, которая расходуется на сохранение и обновление структурных элементов органов и тканей; на поддержание их функциональной активности и на обеспечение различных метаболических реакций. Недостаток энергии в организме приводит в первую очередь к существенным нарушениям обмена веществ, морфологическим изменениям и нарушению функциональной деятельности, а нередко — к гибели органа и даже организма [31].

По сравнению с другими органами тела человека головной мозг отличается крайне высоким уровнем энергопотребления — до 20 % вырабатываемой в организме энергии [34], причем её большая часть расходуется на поддержание на должном уровне наиболее важных и эффективно работающих анатомических связей [23]. Основным субстратом для этого процесса служит глюкоза, однако её длительно хранящихся запасов или других энергетических субстанций, способных адекватно обеспечить постоянную высокую потребность церебральных структур в энергетических ресурсах, нет. Небольшое количество гликогена в астроцитах, преимущественно серого вещества головного мозга, не способно компенсировать достаточный уровень метаболизма для нормального функционирования головного мозга в условия патологии [7, 31].

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава РФ, НИО неврологии, Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11, с. 1.

² ФГБОУ ДПО “Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства”, Россия, 125310, Москва, Волоколамское ш., д. 91.

Главную роль в процессах образования глюкозы, поддерживающих в крови постоянный уровень основного энергетического субстрата организма — глюкозы, играет цикл трикарбоновых кислот (ЦТК) или цикл Кребса, имеющий важное значение для обеспечения и других биохимических реакций окисления углеводов, липидов и белков [1]. Важность этого эволюционно выработанного химического процесса переоценить сложно; что принесло открывшему его биохимику Хансу Адольфу Кребсу многочисленные награды, в том числе Нобелевскую премию по физиологии и медицине в 1953 г. Цикл Кребса представляет собой заключительный этап катаболизма, протекающий в митохондриях всех клеток, при котором углерод ацетильного остатка ацетилкофермента А окисляется до 2 молекул углекислого газа. Атомы водорода, высвобождающиеся в окислительно-восстановительных реакциях, доставляются в цепь переноса электронов при участии NAD-зависимых и FAD-зависимых дегидрогеназ, в результате чего происходит образование 12 высокоэнергетических фосфатных связей (синтез 12 молекул АТФ) [18]. Адекватный уровень АТФ, образуемой в результате аэробного гликолиза, является одним из ключевых механизмов поддержания функциональной активности нейронов и глиальных элементов головного мозга [31]. Никотинамидадениндинуклеотид существует в двух формах: окисленной (NAD^+) и восстановленной ($NADH$) [18]. Окисление ацетильного остатка происходит в несколько стадий, образующих циклический процесс из 8 последовательных реакций. Янтарная кислота является продуктом пятой и субстратом шестой реакции ЦТК, в последней её окисление осуществляется с участием сукцинатдегидрогеназы, локализованной на внутренней поверхности внутренней мембраны митохондрий. Важной особенностью этого фермента является независимость его активности от соотношения $NADH/NAD^+$, что позволяет сохранять энергосинтезирующую функцию митохондрий в условиях гипоксии при нарушении NAD-зависимого дыхания клеток [1]. Следует отметить, что ферменты, участвующие в ЦТК, существуют и вне митохондрий, за исключением α -кетоглутарат- и сукцинатдегидрогеназы [11, 15]. Митохондриальные дисфункции в виде нарушения высвобождения энергии органических веществ и ее аккумуляции играют важную роль в патогенезе целого ряда болезней, в том числе атеросклероза, сахарного диабета, нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона) и рака [19, 21].

Следует особенно отметить существование церебральных областей с наибольшим уровнем энергопотребления, которым в последнее десятилетие уделяется особое внимание как в норме, так и при различных патологических состояниях и заболеваниях [22]. Эти зоны отличаются наиболее высоким уровнем мозгового кровотока, аэробного гликолиза и большим числом протяженных и “биологически ценных” в функцио-

нальном плане анатомических связей [8], что позволяет им в том числе осуществлять интегративные процессы передачи информации и принимать наиболее активное участие в пластической реорганизации нейрональных структур головного мозга [22, 27]. Среди таких церебральных областей рассматриваются медиальная префронтальная кора в обоих полушариях, медиальная теменная кора — в правой гемисфере и латеральные теменная и височная кора — в левой [35]. Существование небольших по объёму, но стратегически важных областей головного мозга, вероятно, объясняет драматичную картину выраженного неврологического дефицита с вовлечением различных систем организма при лакунарных инфарктах, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и других, которую сложно объяснить с позиции топографической вовлеченности. С другой стороны, наличие небольших по размеру очагов ишемии в белом или сером веществе (после ишемического инсульта) не обязательно приводит к клинической симптоматике или системным функциональным нарушениям. Закономерно предположить, что раннее обнаружение патологических изменений непосредственно в стратегически значимых зонах у пациентов после ишемического инсульта с помощью нейровизуализационных методов исследования позволит прогнозировать характер и степень восстановления после нарушения мозгового кровообращения; оценивать вероятность и степень спонтанного восстановления. Это позволит у пациента анализировать потенциальные возможности дальнейшей пластической организации нейрональных систем головного мозга, что поможет индивидуально разработать ему персонализированную программу реабилитационных мероприятий [2, 7, 9].

Общебиологические механизмы патологических процессов. Нейропластичность

Общим механизмом повреждения любых клеток является избыточное образование и накопление реактивных форм кислорода (свободных радикалов, пероксидов) — оксидативный стресс и дальнейшее усиление процессов ПОЛ, которые происходят на фоне снижения активности естественных систем антиоксидантной защиты [1, 17]. Последующие биохимические изменения в тканях на фоне усиления процессов свободнорадикального окисления имеют определенные особенности лишь на начальных стадиях развития патологического процесса, в частности, нарушение тканевого дыхания при гипоксии, активация микросомальной системы окисления при химических поражениях; однако в дальнейшем наблюдаются общие изменения на молекулярном уровне, независимо от вызвавших их причин, усиление свободнорадикального окисления и снижение антиоксидантной защиты, нарушение адаптивных свойств организма [17].

Уровень церебрального метаболизма существенным образом влияет на степень выраженности нейро-

пластических процессов, наибольшая интенсивность которых наблюдается в корковых структурах головного мозга [6, 32]. Существование столь высокого церебрального ресурса обусловлено многообразием составляющих его клеточных элементов и их связей, а также эффективным функционированием в связи с наличием параллельных, реципрокных связей и зон перекрытия, что позволяет использовать и/или формировать дополнительные пути и способы передачи сигнала, в том числе “наиболее энергозатратные” [7, 8, 35].

Универсальный биологический процесс структурной и функциональной реорганизации любой клетки человеческого организма на протяжении всей жизни или феномен пластичности был обнаружен более 100 лет назад и в дальнейшем продемонстрирован в многочисленных экспериментальных, нейрофизиологических и нейровизуализационных исследованиях [7], причём наибольшая выраженность этого процесса наблюдается в структурах нервной системы. Нейропластичность имеет большое значение как для физиологического развития и обучения, так и для выработки адаптационных способностей и восстановления нарушенных функций после повреждения нервной системы [5, 25, 32]. В основе этого биологического феномена лежит способность структур и систем ЦНС к реорганизации как за счет анатомических изменений вещества мозга, так и за счет функциональных изменений нейрональных систем ЦНС [7, 9], синаптических связей. Возможно увеличение числа связей между нейронами, осуществляемое спраутингом аксонов. Происходит появление новых нейрональных связей, реорганизация ранее существовавших и развитие новых сенсомоторных функциональных систем в ЦНС [5, 30]. Обнаружению феномена нейропластичности, как и его активному изучению в настоящее время в значительной мере способствовали методы функциональной нейровизуализации [2, 25].

Основными механизмами нейропластичности являются нейрогенез, спрутинг, рекрутинг и синаптогенез [4, 5, 25], тесно связанные с функциональной активностью различных нейромедиаторных церебральных систем [29]. Различают структурную пластичность, обусловленную изменением количества нейрональных синапсов, которая лежит в основе процессов обучения и памяти; и функциональную или кратковременную, обратимую пластичность, связанную с изменением функциональной активности синапсов [8]. Процессы нейропластичности в ЦНС происходят на разных уровнях (молекулярном, клеточном, синаптическом и анатомическом с вовлечением больших групп нейронов) в корковых и подкорковых структурах [8]; при этом выделяют 2 основных уровня пластической реорганизации: микроуровень – молекулярные изменения в нейронах и их синапсах и макроуровень — реорганизация внутрисушарных и межполушарных нейрональных систем головного мозга [6, 25].

Патофизиологические механизмы развития заболеваний нервной системы и различных патологических состояний (окислительный стресс, ПОЛ, нарушение энергообразующих и других процессов) изучаются на протяжении многих лет, однако многие вопросы так и остаются дискуссионными и не до конца изученными, например, препараты, обладающие антиоксидантными свойствами, показывают высокий эффект лишь в экспериментальных, а не в клинических условиях. Изучение указанных патологических процессов особенно важно при заболеваниях, связанных с поражением нервной системы, особенно головного мозга, что обусловлено уязвимостью церебральных структур, отличающихся самой низкой сопротивляемостью к тяжёлым патофизиологическим и патохимическим воздействиям, какими и являются оксидативный стресс, ПОЛ и нарушение энергообразующих процессов [28]. В основе нарушения энергетического обеспечения функций клетки и метаболических процессов организма лежит, в частности, гипоксия — типовой патологический процесс, характеризующийся снижением содержания кислорода в клетках и тканях в результате недостаточности биологического окисления субстратов [1]. Ведущее значение для поддержания функционального состояния ЦНС играет энергетический баланс [23], а нарушение церебрального метаболизма приводит к процессам, лежащим в основе развития многих заболеваний [6], включая ишемический инсульт.

Последние годы нейроцитопротекция все чаще рассматривается как направление медицинской реабилитации, подразумевающее любые стратегии или их комбинации, предотвращающие, препятствующие и/или замедляющие повреждение нейрональных структур и церебральных связей, способствующие морфологическому, метаболическому и функциональному восстановлению церебральных нейронов и их окружения. В частности, нормализация метаболизма глюкозы рассматривается как крайне важный эффект с точки зрения нейропротекции [7]. Безусловно, из всех нейропротективных стратегий медикаментозные подходы наиболее изучены и являются одним из наиболее привлекательных и перспективных направлений в лечении больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), основной задачей которой является повышение устойчивости церебральных нейронов к острой ишемии.

Янтарная кислота. Сукцинаты

Янтарная (сукциновая) кислота представляет собой эндогенный субстрат организма человека и относится к группе двухосновных предельных карбоновых кислот с химической формулой $\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$ [15]. Впервые исследование содержания янтарной кислоты в организме человека было осуществлено Робертом Кохом в 1865 г. во время его обучения на медицинском факультете Геттингенского университета [16]. Янтарная кислота и её соли, или сукцинаты,

представляют собой универсальные внутриклеточные метаболиты, широко участвующие в обменных реакциях организма, в частности, в ЦТК, окислительном фосфорилировании и других процессах [15].

Основное количество янтарной кислоты содержится в матриксе митохондрий человеческого организма, составляя 500 – 800 мкмоль/л, где она, окисляясь под действием сукцинатдегидрогеназы, выступает донором дополнительного количества электронов для дыхательной цепи. Содержание янтарной кислоты в плазме крови значительно меньше и в физиологических условиях находится в пределах 2 – 20 мкмоль/л [3, 20].

Дыхательная цепь митохондрий всех клеток представляет собой структурированную организацию с 4 мультиферментными комплексами, где осуществляются протекающие во внутренней митохондриальной мембране последовательные окислительно-восстановительные реакции, в частности, перенос электронов от донора (α -кетоглутарат, пируват, жирные кислоты) на кислородный акцептор. Каждый из комплексов дыхательной цепи имеет свой определенный фермент для реализации биохимических процессов: восстановленный NAD-коэнзим Q-оксидоредуктаза (комплекс I); сукцинат-коэнзим Q-оксидоредуктаза (комплекс II); коэнзим Q-цитохром C-оксидоредуктаза (комплекс III) и цитохром C-оксидаза (комплекс IV). Последним, пятым компонентом дыхательной цепи является АТФ-синтетаза [11]. Система биологического окисления янтарной кислоты включает в себя 2-й, 3-й и 4-й комплексы [11]. Феномен активного окисления янтарной кислоты сукцинатдегидрогеназой получил название “монополизации дыхательной цепи”, биологическое значение которого заключается в быстром ресинтезе АТФ клетками и повышении их антиоксидантной активности [15]. Это важно в условиях гипоксии, когда развивается дефицит NAD-зависимых субстратов, приводящий к нарушению функционирования первого комплекса митохондриальной дыхательной цепи. В этой патологической ситуации янтарная кислота “поставляет” электроны непосредственно на 2-й комплекс дыхательной цепи, восстанавливая электрохимический градиент на митохондриальной мембране и обеспечивая тем самым “бесперебойную” работу всей биохимической системы митохондрий, что поддерживает уровень и адекватность энергетического обеспечения клетки [11, 15]. В противном случае, при ингибировании первого комплекса происходит деполяризация внутренней мембраны митохондрий, сопровождающаяся тяжелыми нарушениями трансмембранного транспорта и, в конечном счете, может явиться причиной гибели клетки [15].

При изменениях энергетического баланса организма наблюдается повышение содержания сукцината в крови [20], в частности, накопление солей янтарной кислоты при гипоксии происходит за счет снижения активности сукцинатдегидрогеназы и/или других фер-

ментов дыхательной цепи, а также за счет частичной реверсии биохимических реакций в ЦТК, при которой процессы 6 – 8 этапов ЦТК происходят в обратном направлении — от щавелевоуксусной до янтарной кислоты [20]. Янтарная кислота, выполняя функцию катализатора по отношению к реакциям цикла Кребса, снижает концентрацию других интермедиатов ЦТК (лактата, пирувата, цитрата) в крови, накапливающихся в клетках на ранних стадиях гипоксии [1, 15]. Следует заметить, что антигипоксический эффект сукцината может быть связан не только с активацией сукцинатдегидрогеназного окисления, но и с восстановлением активности ключевого фермента окислительно-восстановительной активности митохондрий — цитохромоксидазы [15].

Таким образом, легкая окисляемость этого внутриклеточного метаболита, значительный поток восстановленных производных от янтарной кислоты в дыхательную цепь митохондрий, возможность дополнительных путей поступления этого эндогенного субстрата в ЦТК и шунтирование цикла Кребса в сторону образования сукцинатов, способность янтарной кислоты монополизовать дыхательную цепь делают янтарную кислоту и сукцинаты незаменимыми для полноценного энергетического обеспечения организма. Повышение содержания сукцината в тканях и появление его в крови в случае функционирования митохондрий в анаэробных условиях позволяет предположить, что сукцинат может окисляться тканями не только когда он образуется и находится в матриксе митохондрий, но и тогда, когда он попадает в кровь из участков аноксии и ишемии или поступает извне в составе пищи и лекарственных препаратов [11, 15]. Для проверки этой гипотезы было проведено экспериментальное исследование с глюкозой и янтарной кислотой, меченных стабильным нерадиоактивным изотопом углерода-13, на здоровых добровольцах. После приема янтарной кислоты углерод-13 в 3 – 4 раза быстрее, нежели после приёма глюкозы, выводится из организма в виде выдыхаемого углекислого газа, что свидетельствует об активном включении в биохимические процессы введенного извне сукцината, причём метаболизируется более 90 % введенного меченного изотопом углерода сукцината [10].

История применения янтарной кислоты в качестве лекарственного препарата насчитывает уже несколько десятилетий. В нашей стране препараты, содержащие янтарную кислоту, стали использовать в клинической практике в качестве лечебного средства с 1972 г. с разрешения Фармакологического комитета Минздрава СССР [10]. В настоящее время сукцинатсодержащие препараты используются в пероральной и в парентеральной формах, имеют широкий спектр применения в различных областях медицины — неврологии, токсикологии, наркологии, кардиологии, эндокринологии, педиатрии, восстановительной медицине и другие. Такое разнонаправленное применение янтарной кислоты

и ее солей обусловлено обнаруженными за последнее десятилетие экспериментальными и клиническими данными об эффектах сукцинатов, в частности, участии их в процессах тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях; в реакциях биологического окисления и многих других физиологических и метаболических реакциях [3, 15]. Важно отметить, что янтарная кислота и её соли являются малотоксичными соединениями, не обладают мутагенным и тератогенным действием [1, 15].

Нейроцитопротекция при ишемическом инсульте

Несомненная важность применения нейропротективной терапии с первых минут ОНМК связана с тем, что формирование большей части церебрального инфаркта заканчивается через 3 – 6 ч от начала инсульта. И в зоне ишемии наблюдаются первичный оксидантный стресс, усиление процессов ПОЛ и выраженное нарушение энергообразующих процессов при неполном поступлении кислорода в церебральные нейроны, что приводит к апоптозу, эксайтотоксическому эффекту и другим патологическим процессам [4].

Важно заметить, что нервная система отличается самой низкой сопротивляемостью к таким патофизиологическим воздействиям, как гипоксия и ишемия [28], а поскольку степень повреждающего влияния ишемии на нейрональные церебральные структуры прежде всего определяется глубиной и длительностью снижения мозгового кровотока после ОНМК, то вполне понятно, что существует весьма короткий временной период для коррекции произошедших патофизиологических процессов [13, 33]. Своевременное и направленное воздействие на патологические факторы, нарушающие гомеостаз, предоставляет значительно больше шансов иметь перспективу дальнейшей полноценной пластической реорганизации и последующего активного функционирования поврежденных нейрональных структур головного мозга. Это и является основной задачей дальнейшего комплексного восстановительного лечения.

Нейропротективная терапия является одной из существенных составляющих стратегии восстановительного лечения на протяжении всего реабилитационного процесса у пациентов после инсульта. В ходе многочисленных клинических исследований были разработаны и изучены лекарственные средства различных групп с потенциальными цитопротективными свойствами [26, 33]. Основными из них являются антагонисты глутаматных рецепторов; регуляторы нейротрансмиттерных систем — примеры агонисты ГАМК-ергической системы, антиоксиданты и энергокорректоры, нейропептиды с нейромодуляторными свойствами и препараты с мембраностабилизирующим действием [8]. При этом большой интерес вызывают нейропротекторы, вектор влияния которых направлен на повышение резистентности церебральных клеток к гипоксии после ОНМК, а также на улучше-

ние пластичности нейрональных структур частично поврежденной и здоровой ткани, окружающей зону образовавшегося инфаркта (пенумбра), посредством различных механизмов, и расширяющих таким образом возможности реабилитации пациентов не только в первые недели и месяцы после нарушения мозгового кровообращения, но и в дальнейшем [8, 13, 26]; в частности, активации образовавшихся полисинаптических нейрональных связей [13, 26, 33].

В настоящее время для улучшения результатов нейрореабилитации у больных после ОНМК предлагается обширный список фармакологических препаратов, вместе с тем эффективность и целесообразность применения многих из лекарственных средств не доказана. Однако исследования в данном направлении активно продолжаются, поскольку именно патогенетически обоснованный подход к реабилитации больных после инсульта с учётом выявленных прогностических критериев восстановления нарушенных функций позволит получить наибольший эффект [26].

Сукцинатсодержащие препараты. Возможности и перспективы применения цитофлавина

К основным применяемым в нашей стране сукцинатсодержащим средствам относятся комбинированный препарат, содержащий янтарную кислоту, рибофлавин, никотинамид и инозин (цитофлавин), меглюмина натрия сукцинат (реамберин) и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (мексидол, мексикор, мексиприм, нейрокс и другие). Важным свойством сукцинатсодержащих препаратов является ингибирование свободнорадикального ПОЛ и эксайтотоксических процессов, стимуляция синтеза АТФ, что непосредственно компенсирует энергодефицит в нервной ткани и поддерживает функциональную активность нейрональных структур и глиальных элементов [31], усиление производительности процессов гликолиза и цикла Кребса [1]. Вместе с тем среди представленных сукцинатсодержащих лекарственных средств наибольшего внимания заслуживает оригинальный препарат цитофлавин (ООО “НТФФ ПОЛИСАН”, Санкт-Петербург), поскольку каждый из 4 его составляющих может оказывать самостоятельное антигипоксическое действие и выполнять роль самостоятельного препарата. Все компоненты, входящие в состав цитофлавина, широко известны; механизмы их действия всесторонне изучены; они давно применяются и хорошо зарекомендовали себя в клинической практике [8, 13].

Входящие в состав цитофлавина 2 метаболита (янтарная кислота и инозин) и 2 кофермента-витамина (рибофлавин и никотинамид) обладают однонаправленным и взаимопотенцирующим действием на разные энергосинтезирующие системы через различные рецепторные, ферментные и медиаторные системы. Достичь такого разносистемного и коэргичного антигипоксического и антиоксидантного действия достаточно сложно даже при назначении многокомпонент-

ной и продуманной терапии из-за трудностей подбора эквивалентных доз применяемых веществ, режима параллельного введения и побочных эффектов лекарственных средств [1].

Основное антигипоксическое действие янтарной кислоты дополняется рибофлавином, способным за счет своих коферментных свойств увеличивать активность сукцинатдегидрогеназы и стабилизировать соотношение NADH/NAD^+ , являющееся главным регуляторным механизмом цикла Кребса и окислительного фосфорилирования, а также обладающим непрямым антиоксидантным влиянием за счет восстановления окисленного глутатиона с участием глутатионредуктазы. Входящий в состав цитофлавина никотинамид активирует NAD -зависимые ферментные системы, однако этот эффект менее выражен, чем у самого кофермента NAD [11]. За счет инозина происходит увеличение содержания общего пула пуриновых нуклеотидов, необходимых не только для ресинтеза макроэргов (АТФ и гуанозинтрифосфата), но и вторичных мессенджеров или посредников биохимических реакций (циклических аденозинмонофосфата и гуанозинмонофосфата) и нуклеиновых кислот. Определенную роль может играть способность инозина уменьшать активность ксантиноксидазы, снижая тем самым продукцию высокоактивных форм и соединений кислорода, однако в отличие от других составляющих цитофлавина многие эффекты инозина отсрочены во времени [1, 15].

Вышеуказанные биологические особенности входящих в состав цитофлавина компонентов и фармакологические эффекты препарата в целом, сочетающего в себе свойства антиоксиданта, антигипоксанта и мембранопротектора, обеспечили широкое применение цитофлавина в последние годы в клинической практике, особенно при гипоксических и ишемических повреждениях ЦНС, в частности, после ишемического инсульта и дисциркуляторной энцефалопатии; после токсического и гипоксического поражения церебральных структур. Вектор влияния цитофлавина в первую очередь направлен на основные механизмы повреждения головного мозга и активацию функционирования поражённых в условиях ишемии и гипоксии церебральных систем [12, 14], в связи с чем важность применения этого нейропротектора с первых дней возникновения ОНМК не вызывает сомнений и патогенетически оправдано. Кроме того, поскольку сукцинат активно участвует в ресинтезе эндогенной ГАМК в клетках нервной ткани через α -кетоглутаровую кислоту и янтарный полуальдегид, то в совокупности с рибоксином и никотинамидом это свойство янтарной кислоты расширяет возможности применения цитофлавина в качестве неконкурентного антагониста NMDA (N-метил-D-аспартат)-рецепторов и создает основу для назначения цитофлавина для лечения не только острых состояний, но и хронических заболеваний, в основе которых лежат процессы эксайтотоксич-

ности [15]. Следует заметить, что интенсивность окисления сукцината непосредственно зависит от его концентрации в клетке, поэтому для достижения наибольшего эффекта цитофлавина в клинической практике необходимо соблюдать адекватные дозы введения препарата [1]. В частности, при низких и средних концентрациях сукцинат восстанавливается пул NAD^+ , при высоких — возникает сукцинатаксидазное окисление, что прямым образом повышает антиоксидантную функцию системы глутатиона [11].

Таким образом, цитофлавин является метаболическим цитопротектором, антигипоксикантом, антиоксидантом и энергокорректором, активизирующим процессы дыхания и энергообразования в клетках, восстанавливающим активность факторов антиоксидантной защиты и ингибирующим реакции окислительного стресса, повышающим способность клеток утилизировать глюкозу и кислород, стимулирующим синтез белка внутри клеток, способствующим ресинтезу ГАМК, увеличивая её содержание в головном мозге, и участвующим в процессе быстрой утилизации жирных кислот [13, 14]. Следовательно, цитофлавин является мощным индуктором процессов нейропластичности в повреждённой мозговой ткани, что закономерно приводит к улучшению интеллектуально-мнестических функций; регрессу афферентных нарушений и расстройства рефлекторной деятельности при приёме цитофлавина у больных после ишемического инсульта [12, 14].

На сегодняшний день проведено большое количество исследований (пилотные, многоцентровые рандомизированные, плацебо-контролируемые) эффективности и безопасности ампулированной и таблетированной форм цитофлавина при острой и хронической неврологической патологии, в результате которых препарат доказал свою высокую эффективность в большинстве регионов нашей страны и за рубежом, что даёт основание широко применять цитофлавин в клинической практике [12, 13]. В частности, при использовании цитофлавина в раннем восстановительном периоде после ишемического инсульта наблюдается достоверное улучшение показателей двигательной активности, речи и когнитивных функций (концентрации внимания, запоминания, скорости сенсомоторных реакций, объема кратковременной и долговременной памяти), что было показано в многоцентровом рандомизированном исследовании с участием 300 больных, период наблюдения которых составил 120 дней после ОНМК [14]. Существенным доказательством положительного действия цитофлавина на острую церебральную ишемию явилось достоверное снижение летальности пациентов как на госпитальном, так и на постгоспитальном этапах, причём важным фактором положительной динамики явилось ранее применение препарата [14]. Полученные данные позволили рекомендовать использование цитофлавина не только в условиях стационара, но еще и на догоспитальном этапе.

Важно отметить хорошую переносимость цитофлавина и отсутствие побочных и нежелательных явлений при инъекционном и пероральном применении, сочетаемость с препаратами других классов, что позволяет применять данный нейропротектор с первых дней ишемического инсульта, включая его в схемы терапии ОНМК, и использовать на протяжении всего восстановительного периода после инсульта в качестве поддерживающей терапии.

Следует обратить внимание на то, что многофакторное действие цитофлавина приводит не только к достоверным положительным клиническим эффектам, но и сопровождается ограничением зоны церебральной ишемии у больных после ОНМК по данным нейровизуализационного мониторинга, что было продемонстрировано в 2 многоцентровых рандомизированных исследованиях на базах 7 сосудистых центров Москвы, Санкт-Петербурга, Уфы, Твери, Краснодара, Кирова и Ульяновска [12, 13]. Полученные результаты клинико-инструментального сравнительного исследования [12] показали, что применение цитофлавина для лечения пациентов с ишемическим инсультом в составе стандартной схемы терапии способствует более высокой степени восстановления нарушенных функций и увеличению способности пациентов к самообслуживанию к концу острого периода инсульта. Уменьшение объема ишемического очага после завершения острейшего периода инсульта при применении цитофлавина определяло в дальнейшем повышение вероятности лучшего восстановления нарушенных функций, что было продемонстрировано при клиническом исследовании (достоверно меньшее количество баллов по шкалам NIHSS, Рэнкина и индекс Бартел) [12]. Полученные в исследовании клинико-нейровизуализационные сопоставления продемонстрировали высокую эффективность терапии цитофлавином пациентов с ОНМК: выявлена тенденция к более полному сохранению вещества головного мозга в остром периоде инсульта, что способствует активному регрессу неврологического дефицита и увеличению способности пациентов к самообслуживанию [12]. Обнаруженные закономерности позволили исследователям рекомендовать его для дальнейшего применения у этой категории пациентов [12].

Принимая во внимание основные патогенетические механизмы развития ишемического инсульта, прежде всего нарушение энергопродуцирующих процессов, негативно влияющих на церебральные нейроны и способствующих развитию апоптоза [13], можно предполагать, что адекватное и своевременное использование цитофлавина на протяжении всего периода восстановления после ОНМК будет иметь существенное значение и для профилактики повторного сосудистого эпизода. Накопленные результаты клинического применения цитофлавина согласуются с наиболее значимыми, преимущественно экспериментальными, данными зарубежных исследований [3].

Несмотря на существование большого разнообразия лекарственных средств, используемых при нейрореабилитации больных после ОНМК, и наличия большого спектра разнонаправленных восстановительных мероприятий, значительная часть больных, перенесших ишемический инсульт, имеет стойкий функциональный дефицит, даже при своевременно и адекватно проводимом комплексном лечении. Ишемический инсульт по-прежнему является одной из ведущих причин заболеваемости, стойкой утраты трудоспособности в России и занимает первое место среди причин первичной инвалидности, обусловленной резидуальным неврологическим дефектом у большей части пациентов [2, 9].

Пластическая реорганизация церебральных структур после инсульта является динамическим многофакторным процессом, и при сходном неврологическом дефиците и объеме ишемического поражения по данным нейровизуализации степень восстановления может значительно варьировать. Принципиально важным является обязательный анализ предикторов восстановления нарушенных функций и учёт их в проводимой нейрореабилитации. Важно применение лекарственных средств, фармакодинамика которых наилучшим образом стимулирует процессы нейропластичности, направлена на коррекцию энергопродуцирующих процессов и оказывает антиоксидантное и цитопротективное действие, что является патогенетически обоснованным терапевтическим направлением и имеет принципиальное значение на всех этапах восстановительного лечения после нарушения мозгового кровообращения [26]. Данный стратегический подход будет способствовать увеличению функциональной пластичности церебральных систем, повышению эффективности параллельно проводимых терапевтических стратегий и расширению адаптационных возможностей у пациентов после инсульта.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. В. Афанасьев, Е. Р. Баранцевич, Т. П. Вишневецкая, *Азбука нейроцитопroteкции*, Издательский дом СТЕЛЛА, Санкт-Петербург (2016).
2. Ю. Д. Бархатов, А. С. Кадыков, *Анн. клин. и эксперим. неврол.*, № 1, 80 – 89 (2017).
3. В. В. Валеев, А. Л. Коваленко, Е. В. Таликов и др., *Антибиот. химиотер.*, № 60, 33 – 37 (2015).
4. Е. И. Гусев, П. Р. Камчатнов, *Ж. неврол. и психиат. им. С. С. Корсакова*, № 3, 73 – 79 (2004).
5. И. В. Дамулин, *Неврол., нейропсих., психосом.*, № 4, 94 – 100 (2014).
6. И. В. Дамулин, *Ж. неврол. и психиат. им. С. С. Корсакова*, № 8, 136 – 142 (2014).
7. Е. В. Екушева, *Журн. неврол. и психиат. им. С. С. Корсакова*, № 12, 147 – 155 (2017).
8. Е. В. Екушева, Е. С. Кипарисова, *Постинсультная реабилитация: процессы нейропластичности и основные принципы терапии: учебно-методическое пособие* (2017).
9. А. С. Кадыков, Л. А. Черникова, Н. В. Шахпаронова, *Реабилитация неврологических больных*, Москва, МЕДпресс-информ (2014).

10. Е. И. Маевский, Е. В. Гришина, А. С. Розенфельд и др., *Биомед. ж.*, № 1, 32 – 36 (2000).
11. П. Мейес, *Биохимия человека. Цикл лимонной кислоты: катаболизм ацетил-СоА*, т. 1 – 2, Мир, Москва (2009).
12. М. М. Одинак, В. И. Скворцова, И. А. Вознюк и др., *Ж. невро. и психиат. им. С. С. Корсакова*, № 12, 29 – 36 (2010).
13. С. А. Румянцева, А. А. Коваленко, Е. В. Силина и др., *Ж. невро. и психиат. им. С. С. Корсакова*, № 8, 45 – 53 (2015).
14. Е. В. Силина, С. А. Румянцева, В. В. Афанасьев и др., *Ж. невро. и психиат. им. С. С. Корсакова*, № 10, 88 – 94 (2009).
15. А. В. Смирнов, О. Б. Нестерова, Р. В. Голубев и др., *Сукцинатсодержащие диализирующие растворы в практике гемодиализа*, Левша, Санкт-Петербург (2014).
16. И. А. Телячкин, *Клин. мед.*, № 1, 78 – 79 (1996).
17. С. А. Трофимова, Е. Е. Дубинина, О. А. Балунов и др., *Ж. невро. и психиат. им. С. С. Корсакова*, № 7, 46 – 49 (2016).
18. И. Г. Щербак, *Биологическая химия*, Издательство СПбГМУ, Санкт-Петербург (2005).
19. S. L. Archer, *Engl. J. Med.*, № 23, 2236 – 2251 (2013).
20. А. С. Ariza, P. M. T. Deen, J. H. Robben, *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, № 22, 1 – 8 (2012).
21. А. К. Самара, Е. J. Lesnefsky, D. F. Stowe, *Antioxid. Redox. Signal.*, № 3, 279 – 347 (2010).
22. N. A. Crossley, A. Mechelli, J. Scott, et al., *Brain*, № 8, 2382 – 2395 (2014).
23. N. A. Crossley, P. T. Fox, E. T. Bullmore, *Psycholog. Med.*, № 46, 897 – 907 (2016).
24. Y. Hara, *J. Nippon Med. Sch.*, № 1, 4 – 13 (2015).
25. B. B. Johansson, *Keio J. Med.*, № 4, 231 – 246 (2004).
26. M. D. Ginsberg, *Neuropharm.*, № 363 – 369 (2008).
27. H. Kwon, Y.-H. Choi, S. W. Seo, *Sci. Rep.*, № 7, 2449 (2017).
28. J. Leipert, *Cur. Opin. Neurobiol.*, № 21, 639 – 643 (2008).
29. G. Di Pino, G. Pellegrino, G. Assenza, et al., *Nat. Rev. Neurol.*, № 10, 597 – 608 (2014).
30. D. B. Popovich, M. B. Popovich, T. Sinkjaer, *Neuromodul.*, № 1, 54 – 67 (2002).
31. M. E. Raichle, *Philos. Trans. R. Soc. B.*, № 370, 20140172 (2015).
32. P. M. Rossini, D. Burke, R. Chen, et al., *Clin. Neurophysiol.*, № 126, 1071 – 1107 (2015).
33. J. J. Secades, J. L. Lorenzo, *Rev. Neurol.*, № 2, 1 – 62 (2011).
34. D. Weber, *From nuclear spins to brain functions*, Ch. 5, Springer, NY (2015), pp. 67 – 104.
35. G. Zamora-López, Y. Chen, G. Deco, et al., *Sci. Rep.*, № 6, 38424 (2016).

Поступила 01.08.18

THE INFLUENCE OF SUCCINATE-CONTAINING DRUGS ON THE PROCESS OF NEUROPLASTICITY AFTER ISCHEMIC STROKE

E. V. Ekusheva^{1,2}

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, ul. Rossolimo 11/1, Moscow, 119021 Russia

² Institute of Advanced Medical Training, Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation, Volokolamskoe shosse 91, Moscow, 125310 Russia

Succinate is an endogenous substrate of the human organism that participates in various redox processes, reactions of the Krebs cycle, and the mitochondrial oxidation chain. This universal intracellular metabolite plays an important role in the regulation of physiological, metabolic, and energy-producing processes. The article discusses the issues of neuroplasticity, the importance of correction of energy deficiency, oxidative stress and other pathophysiological processes, and maintenance of adequate functional activity of neuronal structures after cerebral circulation disorders. The problems of neuroprotective therapy in ischemic stroke, which is pathogenetically justified in all stages of restorative treatment after cerebrovascular accident, are considered. Cytoflavin is one of the most studied original cytoprotectors, which demonstrated safety, efficacy, and good tolerability. Results of numerous clinical trials revealed significant positive clinical and morphological dynamics of cytoflavin administration in patients after ischemic stroke

Keywords: succinate; ischemic stroke; cytoflavin; neuroplasticity.