

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

Е.Е. Васенина, О.С. Левин

РМАПО, Москва

Возраст является ключевым фактором риска развития нейродегенеративных заболеваний ЦНС, включая два самых частых заболевания пожилого возраста — болезнь Паркинсона (БА) и болезнь Альцгеймера (БА). Понимание ключевых механизмов старения могло бы выявить новые стратегические цели в терапии нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова: старение, нейродегенеративные заболевания, болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона, антиоксиданты.

Генетически запрограммированное старение, а также окислительно-детерминированное старение клеток могут переплетаться между собой, потенцировать друг друга и нарушать естественный процесс гибели клеток, приводя к развитию целого ряда заболеваний. Активное развитие генной инженерии в последнее время, возможности влияния на генетически запрограммированное старение, к сожалению, пока не дали ожидаемых результатов. И несмотря на то что возможности патогенетического влияния на окислительный стресс как фактор преждевременного старения клеток и риска нейродегенеративных заболеваний также неоднозначны, попытки воздействия именно на этот механизм по-прежнему представляются перспективными.

В мозге человека в процессе нормального старения происходит закономерное уменьшение количества нервных клеток [6, 11, 17, 28, 31]. В некоторых исследованиях выявлена линейная связь возраста с количеством потерянных клеток [10]. Однако если рассматривать возраст (старение) как единственный фактор риска и пусковой механизм нейродегенеративных заболеваний, то утрата нейронов как в доклинической, так и в клинической фазе этих заболеваний также должна иметь четкую линейную зависимость от возраста. Тем не менее, например, в случае болезни Паркинсона утрата нейронов и темпы прогрессирования заболевания в начале болезни, скорее, носят экспоненциальный, а не линейный характер [6]. С помощью методов нейровизуализации было показано, что дегенеративный процесс при этом заболевании начинается за 6–7 лет до появления первых клинических сим-

птомов, а в некоторых случаях латентный период достигает 25 лет, при этом утрата нейронов происходит значительно быстрее, чем можно было бы ожидать от нормального старения [34]. Кроме того, и при БП, и при БА потеря нейронов носит не диффузный, а, скорее, селективный, региональный характер (клетки черной субстанции, нейроны гиппокампа), что опять-таки не укладывается в теорию ускоренного старения и ставит вопрос о возможных других факторах, участвующих в дегенеративном процессе. Одним из возможных механизмов повреждения клеток является окислительный стресс.

ПОНЯТИЕ О СВОБОДНЫХ РАДИКАЛАХ И РЕАКТИВНЫХ ФОРМАХ КИСЛОРОДА

Свободные радикалы — это химические соединения, которые содержат в своем составе один или несколько неспаренных электронов. Наличие неспаренных электронов повышает реакционную способность атома или молекулы за счет того, что они действуют как акцепторы электронов и как бы «крадут» электроны у других молекул. Этот процесс «захвата» чужих электронов по сути является окислением, при этом свободные радикалы в этом процессе являются окислителями, так как именно они провоцируют отдачу электронов другими молекулами [22]. Свободные радикалы могут образовываться во внешней среде (например, вследствие электромагнитного излучения — радон, космическое излучение), а также вследствие антропогенных факторов, таких как продукты внутриклеточного метаболизма. Самыми распространенными являются гидроксильные радикалы ($\text{OH}^\cdot$), супероксидный радикал ($\text{O}_2^\cdot$) и оксид азота ($\text{NO}^\cdot$). Также стоит упомянуть и о других молекулах, таких как перекись водорода (H_2O_2) и пероксинитрат ($\text{ONOO}^\cdot$), которые по своей сути хотя и не являются свободными радикалами, но могут приводить к их образованию посредством цепных химических реакций [43].

Свободные радикалы и соединения, способные в ходе цепных реакций приводить к их образованию, рассматриваются в рамках единой группы, которую обозначают как реактивные формы кислорода (РФК), тем самым подчеркивая их способность

приводить к различным окислительным процессам в клетке [43]. РФК можно условно разделить на две основные группы: с низкой активностью и высокой активностью. Низкоактивные соединения в небольшом количестве производятся при обычном аэробном метаболизме, и те повреждения, которые могут быть ими вызваны, легко корректируются самой клеткой без дополнительных вмешательств. Тем не менее в некоторых случаях даже низкоактивные формы, такие как супероксидный радикал, путем окислительных реакций могут трансформироваться в более агрессивные соединения при участии некоторых металлов в качестве коферментов [43]. В митохондриях всех млекопитающих в процессе аэробного дыхания супероксид в ходе дыхательной цепи превращается в перекись водорода и гидроксильные радикалы, которые способны накапливаться, вызывая повреждение и мутации ДНК клетки, чем иногда объясняют процесс старения [43].

МЕХАНИЗМЫ ИНИЦИАЦИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА

В настоящее время ключевым звеном окислительного повреждения клетки считается митохондриальная дисфункция. В митохондриях человека содержатся белки, кодируемые митохондриальной ДНК (м-ДНК), основная роль которых — построение дыхательной цепи и обеспечение энергетических потребностей клетки. Хорошо известно, что в процессе старения происходит накопление мутаций м-ДНК [30], что нарушает структуру и функции митохондрий, приводя к дисбалансу между производством свободных радикалов и защитными возможностями организма [7, 24]. Так, в экспериментальных моделях БП на животных были получены данные, что первичной точкой патологического процесса может быть ингибирование комплекса I дыхательной цепи митохондрий в клетках черной субстанции головного мозга с последующим запуском окислительных процессов и генетически запрограммированной гибели клеток. Это позволило рассматривать митохондриальную дисфункцию как пусковой фактор в патогенезе данного заболевания [19].

Помимо митохондриальной дисфункции, одним из механизмов развития окислительного повреждения клеток может быть нарушение обмена глутатиона. Глутатион — небелковое тиоловое соединение, которое является ключевым звеном обезвреживания окисленных продуктов, образующихся в ходе нормальной жизнедеятельности клетки. В восстановленном состоянии глутатион способен связываться с неспаренным электроном свободных радикалов, переводя их в стабильное состояние (окисленный глутатион). Здесь уместно ввести понятие редокс-потенциала — соотношение восстановленного и окисленного глутатиона, что отражает восстановительно-окислительный потенциал клетки. Уменьшение этого потенциала является еще одним пусковым механизмом раз-

вития окислительного стресса. На экспериментальных моделях было продемонстрировано, что при старении, а также при нейродегенеративных заболеваниях в мозге обнаруживается снижение уровня восстановленного глутатиона [13, 46]. Конечно, подобное снижение легко объясняется непосредственно митохондриальной дисфункцией, при которой очевиден дефицит НАДФ, что может ограничивать переход из окисленного состояния в восстановленное [46].

Еще одним пусковым механизмом окислительного стресса рассматривается накопление железа в базальных ганглиях при ряде нейродегенеративных заболеваний. Ткани, содержащие Fe^{2+} и Fe^{3+} , могут вступать в реакцию с пероксидом водорода, производя при этом более токсичные гидроксильные и пергидроксильные радикалы, которые приводят к повреждению клетки [41]. Важно отметить, что первично накопившиеся свободные радикалы в дальнейшем могут усиливать свое патологическое воздействие за счет ингибирования функции митохондрий, что приводит к нарушению продукции НАДФН, снижая количество глутатиона и редокс-потенциал клетки, что в итоге еще больше потенцирует окислительное повреждение ткани.

ОСОБЕННОСТИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В КЛЕТКАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Центральная нервная система человека является одной из наиболее метаболически активных тканей организма, которая даже в состоянии покоя потребляет примерно 20 % от общего количества кислорода, необходимого для обеспечения жизнедеятельности организма в целом. Во время активной работы головного мозга данный процент существенно увеличивается и для адекватной работы требует непрерывного поступления насыщенной кислородом крови. Любое ограничение поступления этого кислорода даже в течение нескольких секунд может иметь тяжелые необратимые последствия, вызывая гибель клеток мозга (причем как нейронов, так и глии). Естественно, что потребление большого количества кислорода клетками головного мозга неминуемо приводит к образованию большого количества его активных форм. Но несмотря на то что ЦНС имеет столь высокую потребность в кислороде для нормальной работы, в головном мозге недостаточно ферментов, способных переводить реактивные формы кислорода/азота в безопасные неактивные соединения [35]. Еще больше ситуацию образования АФК отягощает тот факт, что головной мозг содержит большое количество полиненасыщенных жирных кислот, легко окисляющихся с образованием токсичных производных [39]. Дополнительную лепту вносит гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Хорошо известно, что ГЭБ защищает нервную ткань от проникновения токсинов, ограничивая их диффузию в нейроны и клетки глии, однако в контексте окислительного стресса нали-

чие ГЭБ способствует тому, что в клетки головного мозга не попадают некоторые естественные антиоксиданты, например такие, как витамин Е. Все эти особенности усиливают подверженность головного мозга действию свободных радикалов.

МИКРОГЛИЯ В ПРОЦЕССЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА

В нормальных условиях клетки микроглии являются защитным звеном ЦНС, первыми реагируя на патологические агенты за счет активации иммунных механизмов. При создании экспериментальной модели БП впервые было отмечено, что в ответ на окислительный стресс в микроглии появляются и накапливаются медиаторы воспаления. В свою очередь, выработка цитокинов провоцирует выработку активных форм кислорода и азота. Таким образом, формируется своеобразный круг окислительного стресса и воспаления, которые друг для друга могут быть и пусковым, и усиливающим фактором, что в короткий срок может привести к нарушению структуры и функции клетки [44].

Еще одним негативным последствием активации микроглии с усиленной выработкой цитокинов, хемокинов, активных форм кислорода и азота, простагландинов может быть дисфункция ГЭБ с нарушением его проницаемости, что способствует проникновению в нервную ткань нейротоксинов [12].

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Болезнь Паркинсона (БП) является одним из наиболее частых нейродегенеративных заболеваний, клинически характеризующихся прогрессирующими гипокинезией, мышечной ригидностью, тремором покоя. В основе БП лежит гибель дофаминергических нейронов черной субстанции, при этом в выживших клетках находят тельца Леви, а в полосатом теле снижается содержание дофамина [25]. При исследовании материала аутопсии был обнаружен дефект I комплекса электронно-транспортной дыхательной цепи митохондрий клеток черной субстанции, приводящий к снижению на 30–40 % их активности [15]. Данный механизм обусловлен сниженной выработкой субъединиц этого комплекса, разрушением его структуры и непосредственно окислительным повреждением самих клеток [38]. Еще более веские доказательства сопряженности БП и окислительного стресса были получены при гистохимическом анализе клеток черной субстанции, в которых выявлены мутации м-ДНК, гликирование и нитрирование клеточных белков, что приводит к образованию наиболее значимого продукта окисления липидов — 4-гидрокси-2-нонанола (ГОН), который инициирует процесс клеточной гибели. В этот механизм встроено изменение конформационной

структуры белка α -синуклеина, агрегаты которого оказывают токсическое действие и служат основой для формирования телец Леви [20]. Существует множество данных, полученных на экспериментальных моделях, что генетически обусловленные мутации, изменяющие конформационную структуру белков, так или иначе приводят к повреждению митохондрий и развитию окислительного стресса с последующей гибелью клетки.

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Болезнь Альцгеймера (БА) — заболевание преимущественно позднего возраста, характеризующееся прогрессирующим когнитивным снижением и приводящее к утрате бытовой независимости. В основе заболевания лежит необратимая гибель клеток, особенно в коре головного мозга и гиппокампе. Основным патоморфологическим коррелятом БА являются внеклеточные агрегаты бета-амилоида, а также внутриклеточные нейрофибриллярные клубочки, формирующиеся из гиперфосфорилированного тау-протеина. При БА окислительный стресс является одним из ключевых звеньев патогенеза. Именно окислительный стресс может приводить к нарушению метаболизма белка — предшественника амилоида [36]. Нарушение расщепления APP секретазами приводит к формированию нерастворимых амилоидогенных фрагментов $\alpha\beta 42$. На клеточных культурах было показано, что сам по себе $\alpha\beta 42$ также может оказывать токсическое действие на клетки [36].

Гиперфосфорилирование тау является вторым ключевым патогенетическим механизмом альцгеймеровской патологии не только за счет того, что нарушает структуру микротрубочек и аксональный транспорт, но также и за счет того, что отсутствие нормального тау-белка само по себе приводит к разрушению микротрубочек [23]. Результаты последних исследований позволяют предположить, что накопление нейрофибриллярных клубочков также связано с явлением окислительного стресса [14]. Гиперфосфорилированный тау накапливается, образуя внутриклеточные нерастворимые спиральные нити, которые сами по себе могут ингибировать процесс связывания окисленного поврежденного белка с протеасомами. Ингибирование этого защитного механизма может вызывать дегенерацию нейронов, а в последующем их гибель [27].

БОКОВОЙ АМИОТРОФИЧЕСКИЙ СКЛЕРОЗ

БАС — заболевание, клинически характеризующееся прогрессирующей мышечной слабостью, атрофиями и повышенным спастическим тонусом мышц. БАС, как правило, развивается в зрелом возрасте и патофизиологически находит свое отражение в дегенерации центральных и периферических мотонейронов коры, ствола и спинного мозга. При



НЕЙРОКС®

Этилметилгидроксипиридина сукцинат

250 мг/5мл №5 100 мг/2мл №10

Схема применения Нейрокса® в неврологической практике

Показания	Период заболевания	Ампулы 50мг/мл, 2мл №10 Ампулы 50мг/мл, 5 мл №5	Путь введения	Кратность приема и длительность терапии
Острые нарушения мозгового кровообращения	Острая фаза	по 200-500 мг (4-10мл)	В/в капельно	2-4 раза в сутки, 2 недели
	Ранний восстановительный период	по 200-250 мг (4-5мл)	В/м	2-3 раза в сутки, 2 недели
Черепно-мозговая травма	Сотрясение головного мозга	по 200-500 мг	В/в капельно	2-4 раза в сутки,
	Ушиб головного мозга	(4-10мл)		10-15 дней
Хроническая ишемия мозга (дисциркуляторная энцефалопатия)	Фаза декомпенсации	по 200-500 мг (4-10мл)	В/в струйно или капельно	1-2 раза в сутки, 2 недели
	Фаза субкомпенсации	по 100-250 мг (2-5 мл)	В/м	1 раз в сутки, 2 недели
	Курсовая профилактика	по 200-250 мг (4-5 мл)	В/м	2 раза в сутки, 2 недели
Синдром вегетативной (нейроциркуляторной) дистонии		по 50-400 мг (1-8 мл)	В/м	1 раз в сутки, 2 недели
Легкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза		по 100-300 мг (2-6 мл)	В/м	1 раз в сутки, 14 - 30 дней
Тревожные расстройства при невротических и неврозоподобных состояниях		по 100-300 мг (2-6 мл)	В/м	1 раз в сутки, 14 - 30 дней
Абстинентный синдром при алкоголизме		по 200-500 мг (4-10мл)	В/м или в/в капельно	2-3 раза в сутки, 5 - 7 дней
Острая интоксикация антипсихотическими лекарственными средствами		по 200-500 мг (4-10мл)	В/в струйно или капельно	1 раз в сутки, 7 - 14 дней

Способ применения: внутримышечно(в/м) или внутривенно (в/в) струйно или капельно. При инфузионном способе введения препарат следует разводить в 0,9% растворе натрия хлорида. Струйно Нейрокс вводят медленно в течение 5-7 минут, капельно – со скоростью 40-60 капель в минуту. Максимальная суточная доза не должна превышать 1200 мг.



ЦЕРЕТОН®

НЕЙРОКС®

ИДЕАЛЬНАЯ ПАРА

Применяются при:

- ✓ Острых нарушениях мозгового кровообращения
- ✓ Черепно-мозговой травме
- ✓ Хронической ишемии мозга (дисциркуляторной энцефалопатии)
- ✓ Когнитивных расстройствах

Церетон:

Ноотроп с нейропротекторным действием

- ✓ Имеет двойной механизм действия: улучшает синаптическую передачу и увеличивает пластичность мембран
- ✓ Восстанавливает когнитивные, эмоциональные и поведенческие функции

Раствор для в/м и в/в введения

1000 мг/ 4 мл № 3, 1000 мг/ 4 мл № 5

Капсулы для приема внутрь

400 мг № 14

400 мг № 28 – уникальная форма выпуска удобная для длительного курсового приема!

Нейрокс:

Антиоксидант-антигипоксанта с нейропротекторным действием

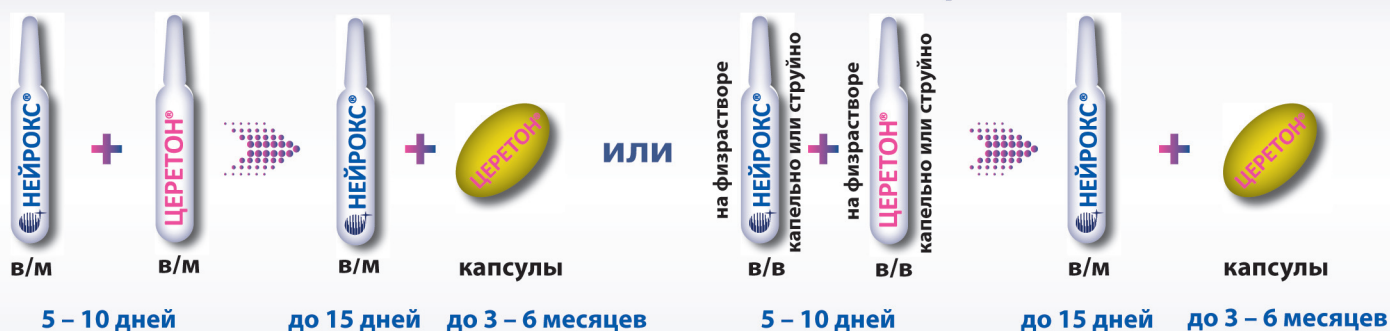
- ✓ Активирует энергетический обмен в клетках
- ✓ Препятствует развитию окислительного стресса
- ✓ Улучшает когнитивные функции

Раствор для в/м и в/в введения

250 мг/ 5мл № 5

100 мг/ 2мл № 10

Возможная схема совместного применения:



аутопсии пациентов как со спорадической, так и с наследственной формой БАС выявлено накопление окислительно поврежденных белков, липидов и ДНК, что указывает на непосредственную роль окислительного стресса в патогенезе БАС [18]. Генетически обусловленные формы почти в 20 % случаев связаны с мутацией в гене, кодирующем медь/цинк-зависимую супероксиддисмутазу (СОД). Основные усилия ученых в последнее время были сосредоточены на создании экспериментальной модели у мышей путем экспрессии человеческого гена СОД-1 [42]. Отмечено, что у трансгенных мышей, экспрессирующих определенные мутации гена СОД-1, уже в начале болезни отмечаются нарушения энергетического обмена в митохондриях клеток как головного, так и спинного мозга, а также повышение вакуолизации митохондрий двигательных нейронов, которое предшествует их гибели [32]. Все эти данные указывают на то, что именно аномальные изменения в структуре и функции митохондрий клетки являются фактором запуска патологического каскада развития БАС. Мутантная СОД-1 может влиять на уровне передачи электронов транспортной цепи, провоцируя появление РФК (особенно супероксида) и тем самым — окислительное повреждение митохондриальных белков и липидов [16]. В эксперименте на мышах была сформирована наиболее распространенная теория патогенеза БАС, которая заключается в том, что различные точечные мутации в гене приводят к неправильной конформационной структуре белка и отложению амилоид-подобных агрегатов, которые и выявляются на поздних стадиях заболеваний. Неправильно свернутые агрегированные белки могут оказывать токсическое действие на нервные клетки, аналогичное нейротоксичности, которая возникает при других видах амилоидозов. Эти агрегаты с нарушенной конформационной структурой являются нерастворимыми и не могут подвергаться обезвреживанию путем протеасомной дегидратации, что в итоге приводит к дисбалансу и срыву защитных механизмов [26]. Агрегаты мутантной СОД-1 накапливаются во внешней митохондриальной мембране и могут блокировать нормальный транспорт белков через нее [26, 37]. Таким образом, с окислительным стрессом связаны надежды на эффективную терапию БАС.

БОЛЕЗНЬ ГЕНТИНГТОНА

Болезнь Гентингтона (БГ) является генетически обусловленным заболеванием центральной нервной системы, которое проявляется хореоформным гиперкинезом, прогрессирующим когнитивным снижением, а также поведенческими расстройствами. БГ характеризуется гибелью нейронов и прогрессирующей атрофией подкорковых структур, прежде всего хвостатого ядра. Мутация в гене Гентингтона, которая отмечается при этом заболевании, в виде экспансии тринуклеотидных повторов ЦАГ приводит к расширению полиглутаминовых сегментов белка, что в конечном итоге приводит к

запуску нейродегенеративного каскада. [21]. Различные доказательства указывают на то, что ключевым последствием изменения структуры белка является дефект митохондриальных цепей, что в результате приводит к нарушению энергетического обеспечения клетки [9]. Нарушение структуры митохондрий и дисфункция дыхательной цепи в свою очередь приводит к избыточной продукции свободных радикалов, что, вероятно, и вызывает повреждение клетки.

ЗАЩИТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИ ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ

Необходимым условием поддержания клеточного гомеостаза является баланс между продукцией активных форм кислорода и их нейтрализацией. Чрезмерная выработка РФК или свободных радикалов может быть уменьшена либо за счет преобразования их в метаболически неактивные соединения, либо за счет быстрой нейтрализации [29, 39].

Антиоксидантная защита может осуществляться, во-первых, за счет непосредственного удаления активных форм кислорода, а во-вторых, за счет нейтрализации активного кислорода/азота путем взаимодействия с их неспаренными электронами. Третьим вариантом может быть ингибирование продукции РФК. Еще одним вариантом защиты может быть воздействие на промежуточные звенья, а именно связывание тех металлов, которые необходимы для катализа РФК и регуляции эндогенной оксидантной защиты.

Антиоксиданты можно условно разделить на эндогенные, которые защищают от тех свободных радикалов, которые в небольшом количестве (5 %) вырабатываются в процессе нормальной жизнедеятельности клетки, а также экзогенные [40]. Выбор антиоксиданта зависит непосредственно от типа РФК, который образовывается в том или ином процессе, места образования свободных радикалов (т. е. необходимо учитывать возможности проникновения антиоксиданта к месту действия, например через ГЭБ), а также тяжести повреждения [8, 40].

В числе самых распространенных естественных антиоксидантов можно назвать витамин А (ретинол), витамин С (аскорбиновая кислота), витамин Е (токоферол). Кроме того, этот список может быть дополнен полифенолами, из которых самые распространенные соединения — флавоноиды. В процессе антиоксидантной защиты значительную роль играют также некоторые ферменты, наиболее изученным из которых является супероксиддисмутаза (СОД). Каталазы, глутатионпероксидазы, альдегиддегидрогеназы и сульфiredоксин также принадлежат к классу ферментных антиоксидантов [45]. Таким образом, по механизму действия антиоксиданты могут быть разделены на две основные группы — ферменты и низкомолекулярные антиоксиданты. Основные антиоксиданты и точки их воздействия представлены в таблице.

Таблица. Основные группы антиоксидантов

Факторы развития окислительного стресса	Эндогенные антиоксиданты	Экзогенные антиоксиданты
Гидроксильный радикал	Глутатион-пероксидаза (кофактор селен)	Витамин С, липоевая кислота
Перекисно-окисленные липиды	Глутатион-пероксидаза (кофактор селен)	Витамин Е, бета-каротин
Супероксидный радикал	Супероксиддисмутаза (кофакторы Cu/Zn/Mn)	Витамин С, этилметилгидроксипиридина сукцинат
Пероксид водорода	Каталаза (кофактор железо)	Витамин Е, бета-каротин, липоевая кислота
Нарушение равновесия про- и антиоксидантов	Тиоловые соединения (глутатион, липоевая кислота, N-ацетилцистеин)	Флавоноиды

Несмотря на то что нет однозначных данных об эффективности антиоксидантов в лечении нейродегенеративных заболеваний, попытки воздействия на окислительный стресс как один из основных патогенетических механизмов развития болезни кажутся вполне оправданными. С этой целью возможно применение этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМПС-**Нейрокс**), основным механизмом которого является стимуляция супероксиддисмутаза и обезвреживание одного из наиболее частых свободных радикалов — супероксидного радикала. Несмотря на то что антиоксидантное и, возможно, нейропротективное действие большинства антиоксидантов показано в основном в исследованиях, проводимых *in vitro*, и редко подтверждается в клинических исследованиях, в случае ЭМПС (**Нейрокс**) были получены положительные результаты в ряде клинических испытаний.

Так, было показано, что ЭМПС может быть эффективен в лечении острого периода ишемического инсульта, при котором выявляются признаки истощения антиоксидантной системы, с последующим снижением уровней токоферола, каталазы и супероксиддисмутаза [3, 4]. Было показано, что на фоне лечения у больных отмечается более высокий индекс повседневной активности (по шкале Барте-ла) и более быстрое восстановление социальной адаптации. А в недавнем исследовании, где ЭМПС (**Нейрокс**) применялся в составе комплексной терапии ишемического инсульта, клинические данные были подтверждены гистохимически. Еще в ряде клинических испытаний показано положительное влияние на показатели внимания и ориентации при дисциркуляторной энцефалопатии [1, 2]. Существуют данные об эффективности ЭМПС при абстинентном синдроме при алкоголизме [1].

Несмотря на то что данные об эффективности антиоксидантов в лечении нейродегенеративных заболеваний противоречивы и являются недостаточно изученными, применение этой группы препаратов (в частности, ЭМПС) видится вполне оправданным, учитывая значительную роль окислительного стресса в патогенезе этих заболеваний.

АНТИОКСИДАНТЫ В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Окислительный стресс может служить отправной точкой структурных клеточных изменений, в конечном счете приводящих к их гибели. Однако основные клинические симптомы появляются значительно позже первичных изменений структуры и функции клетки и связаны с их следствием — нейромедиаторными нарушениями, которые также служат мишенью для лекарственных средств. Так, например, при болезни Альцгеймера многие симптомы связаны с нарушением функционирования глутаматергической и холинергической систем, воздействие на которые служит в настоящее время основой для лечения нейродегенеративных деменций. Модулятор глутаматных рецепторов NMDA типа мемантина позитивно влияет на когнитивные, функциональные и поведенческие расстройства, особенно (по данным контролируемых исследований) у пациентов с умеренной и тяжелой БА.

Второй группой препаратов, использующихся в базисной терапии БА, являются холинергические средства, способные корригировать дефицит холинергических систем, с которым ассоциированы развитие психотических нарушений, дефицит внимания и аффективная лабильность. Холиномиметическим действием обладают ингибиторы холинэстеразы, а также предшественники ацетилхолина, в частности холина альфосцерат (**Церетон**). Комбинации препаратов с различным механизмом действия зачастую позволяют продлить и усилить положительный эффект проводимой терапии. Поэтому сочетание мемантина, препаратов холинергического действия и антиоксидантов представляется целесообразным в лечении пациентов с БА и другими нейродегенеративными заболеваниями.

Литература

1. Баринов А.Н. Роль окислительного стресса в заболеваниях нервной системы — пути коррекции // Трудный пациент. — 2012. — № 1.
2. Дамулин И.В. и др. Применение этилметилгидроксипиридина сукцината у пациентов с дисцирку-

- ляторной энцефалопатией // Неврологический журнал. — 2009. — Т. 14, № 1. — С. 38–42.
3. Луцкий М.А., Тонких Р.В., Анибал А.П. и др. Окислительный стресс в патогенезе инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2007. — Т. 107, № 21. — С. 37–42.
4. Мартынов М.Ю., Ясаманова А.Н., Колесникова Т.И. и др. Окислительный стресс у больных с мозговым инсультом // Consilium medicum. Неврология. — 2010. — № 2. — С. 14–17.
5. Румянцева С.А. и др. Антиоксидантная терапия при остром ишемическом инсульте // Актуальные вопросы неврологи. — 2009. — № 3. — С. 8–12.
6. Antonini A., Leenders K.I., Reist H., Thomann R., Beer H.F., Locher J. Effect of age on d2 dopamine receptors in normal human brain measured by positron emission tomography and 11c-raclopride // *Arch. Neurol.*, 1993, 50:474–480.
7. Bender A., Krishnan K.J., Morris C.M. et al. High levels of mitochondrial DNA deletions in substantia nigra neurons in aging and Parkinson's disease // *Nat. Genet.*, 2006, 38:515–517.
8. Bonda D.J., Wang X., Perry G. et al. Oxidative stress in Alzheimer disease: a possibility for prevention // *Neuropharmacology*. 2010; 59 (4–5): p290–4.
9. Browne S. E., Bowling A.C., Macgarvey U. et al. Oxidative damage and metabolic dysfunction in Huntington's disease: selective vulnerability of the basal ganglia // *Annals of neurology*, 1997, vol. 41, no. 5, pp. 646–653.
10. Calne D.B., Langston J.W. Aetiology of Parkinson's disease // *Lancet*, 1983, 2:1457–1459.
11. Calne D.B., Zigmond M.J. Compensatory mechanisms in degenerative neurologic diseases. Insights from parkinsonism // *Arch. Neurol.*, 1991, 48: 361–363.
12. Carvey P.M., Zhao C.H., Hendey B. et al.: 6-hydroxydopamine-induced alterations in blood-brain barrier permeability // *Eur. J. Neurosci.*, 2005, 22:1158–1168.
13. Chen T.S., Richie J.P. Jr., Lang C.A. Life span profiles of glutathione and acetaminophen detoxification // *Drug metab. Dispos.*, 1990, 18:882–887.
14. Cras P., Smith M.A., Richey P.L., Siedlak S.L., Mulvihill P., and Perry G. Extracellular neurofibrillary tangles reflect neuronal loss and provide further evidence of extensive protein cross linking in Alzheimer disease // *Acta neuropathologica*, 1995, vol. 89, no. 4, pp. 291–295.
15. Dawson T.M. and Dawson V.L. Molecular pathways of neurodegeneration in Parkinson's disease // *Science*, 2003, vol. 302, no. 5646, pp. 819–822.
16. Est 'evez A.C., Crow J.P., Sampson J.B. et al. Induction of nitric oxide-dependent apoptosis in motor neurons by zincdeficient superoxide dismutase // *Science*, 1999, vol. 286, no. 5449, pp. 2498–2500.
17. Fearnley J.M., Lees A.J. Aging and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity // *Brain*, 1991, 114(pt. 5):2283–2301.
18. Ferrante R.J., Browne S.E., Shinobu L.A. et al. Evidence of increased oxidative damage in both sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis // *Journal of neurochemistry*, 1997, vol. 69, no. 5, pp. 2064–2074.
19. Fornai F., Schluter O.M., Lenzi P. et al. Parkinson-like syndrome induced by continuous MPTP infusion: convergent roles of the ubiquitin-proteasome system and α -synuclein // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, 102:3413–3418.
20. Fredenburg R.A., Rospigliosi C., Meray R.K. et al. The impact of the e46k mutation on the properties of α -synuclein in its monomelic and oligomeric states // *Biochemistry*, 2007, vol. 46, no. 24, pp. 7107–7118.
21. Gusella J.F. and McDonald M.E. Huntington's disease // *Seminars in cell biology*, 1995, vol. 6, pp. 21–28.
22. Halliwell B. Antioxidants: the basics — what they are and how to evaluate them // *Advances in pharmacology*, 1997, 38, 3–20.
23. Iqbal K.A., del Alonso C., Chen S. et al. Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies // *Biochimica et biophysica acta*, 2005, vol. 1739, no. 2, pp. 198–210.
24. Jazin E.E., Cavelier L., Eriksson I., Orelund L., Gyllenstein U. Human brain contains high levels of heteroplasmy in the noncoding regions of mitochondrial DNA // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, 93:12382–12387.
25. Jenner P., Hunot, Olanow et al. Oxidative stress in Parkinson's disease // *Annals of neurology*, 2003, vol. 53, no. 3, pp. S26–s38.
26. Kabashi E. and Durham H. D. Failure of protein quality control in amyotrophic lateral sclerosis // *Biochimica et biophysica acta*, 2006, vol. 1762, no. 11–12, pp. 1038–1050.
27. Keck S., Nitsch R., Grune T., and Ullrich O. Proteasome inhibition by paired helical filament-tau in brains of patients with Alzheimer's disease // *Journal of neurochemistry*, 2003, vol. 85, no. 1, pp. 115–122.
28. Kish S.J., Shannak K., Rajput A., Deck J.H., Hornykiewicz O. Aging produces a specific pattern of striatal dopamine loss: implications for the etiology of idiopathic Parkinson's disease // *J. Neurochem.*, 1992, 58:642–648.
29. Kyota Fujita, Megumi Yamafuji, Yusaku Nakabeppu and Mami Noda. Therapeutic approach to neurodegenerative diseases by medical gases: focusing on redox signaling and related antioxidant enzymes, oxidative Medicine and cellular longevity volume 2012, p9.
30. Lin M.T., Simon D.K., Ahn C.H., Kim L.M., Beal M.F. High aggregate burden of somatic MTDNA point mutations in aging and Alzheimer's disease brain // *Hum. Mol. Genet.*, 2002, 11:133–145.
31. Ma S.Y., Roytt M., Collan Y., Rinne J.O. Unbiased morphometrical measurements show loss of pigmented nigral neurones with aging // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 1999, 25:394–399.
32. Mattiazzi M.M., D'aurelio C.D., Gajewski et al. Mutated human sod1 causes dysfunction of oxidative phosphorylation in mitochondria of transgenic mice // *Journal of biological chemistry*, 2002, vol. 277, no. 33, pp. 29626–29633.
33. Mcgeer P.L., Itagaki S., Akiyama H., McGeer E.G. Rate of cell death in parkinsonism indicates active neuropathological process // *Ann. Neurol.*, 1988, 24:574–576.
34. Morrish P.K., Rakshi J.S., Bailey D.L., Sawle G.V., Brooks D.J. Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [18f] dopa pet // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1998, 64:31–319.

Полный список литературы
см. на сайте <http://logospress.ru/stpn>

Oxidizing stress in patogeneza of neurodegenerate diseases: possibilities of therapy

E.E. Vasenina, O.S. Levin

The age is key risk factor of development of neurodegenerate diseases of TsNS, including two most frequent diseases of advanced age — Parkinson's illness (OH) and the Alzheimer's disease (AD). The understanding of key mechanisms of aging could reveal new strategic objectives in therapy of neurodegenerate diseases.

Key words: aging, neurodegenerate diseases, Alzheimer's disease, illness of Gentington, Parkinson's illness, antioxidants.