

УЛУЧШЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ: ПРОБЛЕМЫ И ВОЗМОЖНОСТИ

Д. Сергеев, кандидат медицинских наук,
М. Пирадов, член-корреспондент РАН
Научный центр неврологии, Москва
E-mail: dmsergeev@yandex.ru

Сегодня проблема улучшения когнитивных функций актуальна не только при их ухудшении вследствие того или иного заболевания, но и у здоровых людей, сталкивающихся с высокой интеллектуальной нагрузкой и вынужденных действовать в условиях дефицита времени на подготовку и принятие решений. К числу кандидатов на роль средств стимуляции интеллектуальной деятельности принадлежит препарат Цераксон (цитиколин). Он хорошо изучен, безопасен и обладает подтвержденной эффективностью в улучшении когнитивных функций у здоровых людей.

Ключевые слова: когнитивные функции, цитиколин, Цераксон.

Использование лекарственных препаратов и разного рода нефармакологических вмешательств для улучшения памяти и настроения у здоровых людей получило название косметической неврологии [1, 2] по аналогии с косметической хирургией. Люди уже довольно давно потребляют табак, кофеин, шоколад и т.д. для стимуляции работоспособности и умственной активности или экстракт валерианы или зверобой, чтобы справиться с излишне сильными эмоциями. Развитие фармакологии способствовало широкому применению для улучшения способностей людей лекарственных препаратов, и теперь никого не удивит тем, что спортсмены принимают анаболические стероиды, музыканты – β -блокаторы, а студенты при подготовке к сессии – различного рода стимуляторы. Несмотря на целый ряд этических соображений, подробно рассмотренных в литературе [3–7], вероятно, применение терапевтических методов у здоровых людей будет становиться все более распространенным, и следует сосредоточиться не столько на обсуждении того, допустимо это или нет, а на том, какие формы это может принимать.

В последние годы очень активно изучаются в лабораториях и клинических условиях и выходят на рынок транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) и транскраниальная стимуляция постоянным электрическим током (tDCS) [3]. При ритмической ТМС (рТМС), представляющей собой серию импульсов, эффект зависит от их частоты: низкочастотная стимуляция (0,5–2 Гц) снижает возбудимость коры головного мозга, тогда как высокочастотная (>5 Гц) – повышает [8]. При tDCS под катодом отмечается гиперполяризация мембран нейронов и снижение их возбудимости, а под анодом, наоборот, – деполяризация и повышение возбудимости до подпороговых величин. Эта методика является более портативной, дешевой и безопасной, чем рТМС, и по-

тому существует вероятность ее использования без экспертизы врачей и ученых. На рынке уже имеются ряд устройств, которые, по заявлениям их разработчиков, путем стимуляции префронтальной коры электрическим током улучшают результаты во время видеоигр, физических упражнений и позволяют видеть более яркие сновидения [9]. Более того, пользователям советуют, как сделать стимулятор в домашних условиях [10].

Показано, что неинвазивная стимуляция мозга может ускорить решение задач, связанных с кратковременной [11, 12] и двигательной памятью (при стимуляции первичной моторной коры – М1) [13–15]. Так, ТМС и tDCS могут улучшать запоминание новых слов [16], низкочастотная рТМС улучшает визуальное распознавание целей на стороне стимуляции, причем – за счет ухудшения эффективности распознавания целей в противоположном поле зрения [17]. Доказано, что рТМС эффективна в лечении резистентной к фармакотерапии депрессии [18, 19], а у здоровых добровольцев стимуляция префронтальной коры головного мозга вызывала и преходящее изменение настроения, причем возбуждение коры правого полушария сопровождалось повышением настроения, а левого – его снижением [20]. Известно также, что неинвазивная стимуляция мозга способна влиять и на социальное поведение человека, вызывая проявление альтруистических качеств [21, 22].

Фармакологические препараты – более доступные средства воздействия на когнитивные функции (КФ) здоровых людей. Наиболее широко используются препараты, влияющие на катехоламин- и холинергические системы. Препараты 1-й группы улучшают нейрональную пластичность, чем положительно влияют на внимание, концентрацию, пространственную память и планирование [23, 24]; они способны также повышать активность действий в условиях, когда шансы на успех невелики [25], и нивелировать снижение внимания в условиях депривации сна [26]. К этим препаратам относятся амфетамины и модафинил, улучшающие управляющие функции, внимание и обучаемость [27]. Однако ряд исследователей считают, что реальный клинический эффект от их применения заключается не в улучшении КФ, а в изменении отношения людей к своим способностям; так, в случае приема модафинила люди в условиях депривации сна становятся более уверенными в собственной эффективности [28], а возникающая после применения амфетаминов эйфория заставляет участников исследований ретроспективно давать более высокую оценку достигнутым результатам, чем это есть на самом деле [29]. Кроме того, эффект от таких препаратов, как, например, метилфенидат имеет обратную сторону в виде существенных нежелательных эффектов, таких как развитие зависимости, нарушений сна, психических заболеваний и сосудистых осложнений [30]. Указанные препараты не разрешены к применению в России.

Ингибиторы холинэстеразы, такие как донепезил, который применяется для лечения болезни Альцгеймера, также улучшают внимание и память [31]. Сообщается, что донепезил способен улучшить семантическую обработку, память и снизить неблагоприятное воздействие депривации сна на работоспособность [32–34]. В то же время благоприятный клинический эффект донепезила в виде повышения обучаемости у здоровых лиц выявлен только в 1 исследовании с участием 18 пациентов [35]. К тому же профиль безопасности подобных лекарственных средств при длительном применении далек от идеального.

Что касается других препаратов и биологических добавок, таких как гинкго билоба, винпоцетин, пирацетам, фенилпирацетам, L-карнитин, вещества с антиоксидантными свойствами, которые традиционно используются в качестве ноотропных средств у лиц с нарушениями памяти, то доказательных данных в отношении их эффективности еще меньше. В обстоятельном обзоре, посвященном контролируемым исследованиям подобных препаратов [36], отмечено, что эффект многих из них (в частности, пирацетама и винпоцетина) продемонстрирован в исследованиях на животных и подтвержден небольшими исследованиями у пожилых пациентов с нарушениями памяти. Ни один из препаратов не оценивался у здоровых добровольцев как кандидат на роль средства, способного улучшить КФ; исключение — комбинация витаминов E и C, которая изучалась у здоровых студентов, но не продемонстрировала значимого повышения внимания в серии тестов [37]. Таким образом, делать обоснованные выводы о возможности применения подобных препаратов у здоровых лиц на данный момент трудно.

Еще один хорошо изученный препарат, который обладает потенциалом в плане улучшения КФ, — цитиколин. Цитиколин является естественным предшественником фосфолипидов — компонентов клеточных мембран, включая мембраны нейронов [38]. Наличие у цитиколина ноотропных свойств было показано еще в 70-е годы XX века [39, 40]. Как экспериментальные, так и клинические исследования продемонстрировали минимальную токсичность препарата. Поскольку цитиколин — естественный компонент клеток, он метаболизируется до веществ, естественных для организма. В дальнейшем были выявлены нейропротективные свойства цитиколина; обнаружено, что он способен предотвращать распад мембранных фосфолипидов при церебральной ишемии. Это открыло дорогу для широкого применения цитиколина, в первую очередь — при острых повреждениях головного мозга — ишемическом инсульте (ИИ) и черепно-мозговой травме (ЧМТ) и, кроме того, — при реабилитации после инсульта, когнитивных нарушениях (КН) разного генеза и болезни Паркинсона [41]. Были разработаны формы препарата как для парентерального введения, так и для приема внутрь. В ряде небольших исследований, проведенных в США, и в метаанализе показана клиническая эффективность препарата при ИИ. В 2012 г. были опубликованы результаты крупных исследований цитиколина у пациентов с острой ЧМТ и острым ИИ [42, 43], продемонстрировавшие высокую безопасность препарата, однако однозначных доказательств его эффективности не получено. Скорее всего, это связано с недостаточным пониманием механизмов нейропротекции и способов воздействия на них, а также с особенностями дизайна исследований.

Интерес к цитиколину был вызван не только его нейропротективным и нейрорепаративным эффектами при острой ишемии и травматическом повреждении головного мозга, но и его положительным воздействием на память [44]. Этот эффект цитиколина исследовался как у пациентов с нарушением памяти разной степени выраженности (в том числе и у лиц с болезнью Альцгеймера), так и у здоровых добровольцев. Результаты исследований у пациентов с субъективными нарушениями памяти, легкими/умеренными КН и КН вследствие сосудистых поражений головного мозга обобщены в метаанализе данных около 800 человек [45]. В 9 из 14 этих исследований был продемонстрирован статистически значимый положительный эффект. Кроме

того, в недавнем исследовании с участием 347 пациентов показан положительный эффект цитиколина при КН через 7 нед после ИИ [46].

Благодаря хорошо изученному профилю безопасности и обширным данным о нейропротективном действии и влиянии на память у пациентов разных категорий цитиколин привлек внимание исследователей как кандидат на роль безопасного средства улучшения когнитивных способностей у здоровых людей. Влияние цитиколина на память изучалось в 2 исследованиях, в которых, помимо клинических тестов, использовалась магнитно-резонансная спектроскопия для оценки метаболизма фосфора в головном мозге. Уровень фосфодиэстеров в головном мозге снижается с возрастом, что сопровождается ухудшением памяти. Показано, что при приеме 500 мг цитиколина в капсулах ежедневно в течение 6–12 мес изменяется метаболизм фосфора в области мозолистого тела у здоровых добровольцев в возрасте около 70 лет [47] и во фронтальной коре у здоровых добровольцев в возрасте 47,3 года при приеме препарата в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 6 нед [48]. Это сопровождается положительной корреляцией между улучшением оценки по Калифорнийскому вербальному тесту и количеством фосфодиэстеров в головном мозге. Полученные данные свидетельствуют о том, что, возможно, цитиколин уменьшает выраженность возрастных нарушений памяти и других КФ благодаря увеличению запасов энергии и активных веществ, необходимых для синтеза и поддержания стабильности клеточных мембран в областях мозга, отвечающих за указанные функции.

Влияние цитиколина на внимание исследовалось в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании с участием 60 добровольцев женского пола в возрасте от 40 до 60 лет; добровольцы получали препарат в дозе 250 мг или 500 мг/сут или плацебо в течение 28 дней [49]. В тесте на длительное поддержание функции у лиц обеих групп, получавших цитиколин, отмечалось значимо меньшее число ошибок, чем у лиц группы плацебо, что свидетельствует о возможном повышении эффективности деятельности, связанной с поддержанием внимания при приеме цитиколина. В другом исследовании оценивали влияние цитиколина на внимание, а также на психомоторные функции; в исследовании использовали сходный дизайн у 75 здоровых подопытных мужского пола. Добровольцы получали цитиколин в дозе 250 мг или 500 мг/сут или плацебо в течение 28 дней; у них оценивали скорость и контроль движений, визуальное внимание и поддержание внимания. У лиц, получавших цитиколин, отмечались значимое улучшение внимания и повышение скорости выполнения заданий в сравнении с таковой в группе плацебо [50].

В небольшом исследовании у 10 здоровых добровольцев изменение внимания при приеме цитиколина в сравнении с таковым в группе плацебо изучалось с помощью вызванных потенциалов (ВП) [51]. После однократного приема цитиколина в дозе 250 мг амплитуда ВП N100 увеличилась в сравнении с таковой в группе плацебо, что может свидетельствовать об улучшении внимания. Исходя из полученных данных, недавно провели более крупное исследование с участием 60 здоровых добровольцев, у которых использовали тест на поддержание внимания и тест на обучение в лабиринте, дополненные электроэнцефалографией и исследованием ВП [52]. У лиц, получавших цитиколин в дозе 250 мг, результаты тестирования были лучше, чем у группы плацебо, и выявлена значимо большая амплитуда потен-

циала P450, что свидетельствует об улучшении внимания и ускорении реакции.

Проблема улучшения КФ актуальна не только при их ухудшении вследствие того или иного заболевания, но и у здоровых людей, сталкивающихся с высокой интеллектуальной нагрузкой и вынужденных действовать в условиях дефицита времени на подготовку и принятие решений. Решение этой проблемы подчас сопряжено с рядом этических вопросов, не имеющих однозначного решения. Кроме того, эффективность фармакологических препаратов, используемых для улучшения КФ, недостаточно хорошо изучена и доказана, и их прием часто сопровождается существенными нежелательными явлениями. Один из кандидатов на роль безопасного средства для стимуляции КФ — препарат Цераксон (цитиколин). Он хорошо изучен, безопасен, обладает подтвержденной эффективностью в улучшении КФ у здоровых людей.

Литература

1. Chatterjee A. Cosmetic neurology: The controversy over enhancing movement, mentation and mood // *Neurology*. – 2004; 63: 968–74.
2. Chatterjee A. The promise and predicament of cosmetic neurology // *J. Med. Ethics*. – 2006; 32: 110–3.
3. Hamilton R., Messing S., Chatterjee A. Rethinking the thinking cap. Ethics of neural enhancement using noninvasive brain stimulation // *Neurology*. – 2011; 76 (2): 187–93.
4. Chatterjee A. The ethics of neuroenhancement. In: *Handbook of Clinical Neurology, Vol. 118 (3rd series). Ethical and Legal Issues in Neurology*. J.L. Bernat and R. Beresford (Eds). 2013; p. 323–34.
5. Launis V. Cosmetic neurology: Sliding down the slippery slope? // *Camb. Q. Healthc. Ethics*. – 2010; 19 (2): 218–29.
6. Shaw D. Neuroenhancing public health // *J. Med. Ethics*. – 2014; 40: 389–91.
7. Cacic V. Smart drugs for cognitive enhancement: ethical and pragmatic considerations in the era of cosmetic neurology // *J. Med. Ethics*. – 2009; 35: 611–5.
8. Maeda F., Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: studying motor neurophysiology of psychiatric disorders // *Psychopharmacology*. – 2003; 168: 359–76.
9. <http://www.foc.us/>
10. <https://www.sciencenews.org/article/home-brain-stimulation-gaining-followers>
11. Ohn S., Park C.I., Yoo W. Time-dependent effect of transcranial direct current stimulation on the enhancement of working memory // *Neuroreport*. – 2008; 19: 43–7.
12. Fregni F., Boggio P., Nitsche M. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory // *Exp. Brain Res*. – 2005; 166: 23–30.
13. Kim Y., Park J., Ko M. et al. Facilitative effect of high frequency subthreshold repetitive transcranial magnetic stimulation on complex sequential motor learning in humans // *Neurosci. Lett*. – 2004; 367: 181–5.
14. Nitsche M., Schauenburg A., Lang N. et al. Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human // *J. Cogn. Neurosci*. – 2003; 15: 619–26.
15. Kobayashi M., Hutchinson S., Théoret H. et al. Repetitive TMS of the motor cortex improves ipsilateral sequential simple finger movements // *Neurology*. – 2004; 62: 91–8.
16. Floel A., Rösser N., Michka O. et al. Noninvasive brain stimulation improves language learning // *J. Cogn. Neurosci*. – 2008; 20: 1415–22.
17. Hilgetag C., Théoret H., Pascual-Leone A. Enhanced visuospatial attention ipsilaterally to rTMS-induced 'virtual lesions' of human parietal cortex // *Nat. Neurosci*. – 2001; 4: 953–7.
18. Lefaucheur J., André-Obadia N., Antal A. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) // *Clin. Neurophysiol*. – 2014; 125: 2150–206.
19. Червяков А.В., Пойдашева А.Г., Коржова Ю.Е. и др. Современные терапевтические возможности ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в лечении заболеваний нервной системы // *Рус. мед. журн.* – 2014; 22 (22): 1567–72.
20. George M., Wassermann E., Williams W. Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci*. – 1996; 8: 172–80.
21. Young L., Camprodon J., Hauser M. et al. Disruption of the right temporoparietal junction with transcranial magnetic stimulation reduces the role of beliefs in moral judgments // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2010; 107: 6753–8.
22. Fecteau S., Knoch D., Fregni F. et al. Diminishing risk-taking behavior by modulating activity in the prefrontal cortex: a direct current stimulation study // *J. Neurosci*. – 2007; 27: 12500–5.
23. Zeeuws I., Deroost N., Soetens E. Effect of an acute d-amphetamine administration on context information memory in healthy volunteers: evidence from a source memory task // *Hum. Psychopharmacol*. – 2010; 25: 326–34.
24. Mintzer M., Griffiths R. Atriazolam/amphetamine dose – effect interaction study: dissociation of effects on memory versus arousal // *Psychopharmacology*. – 2007; 192: 425–40.
25. Wardle M., Treadway M., Mayo L. et al. Amping up effort: effects of d-amphetamine on human effort-based decision-making // *J. Neurosci*. – 2011; 31: 16597–602.
26. Caldwell J. Jr., Caldwell J., Smythe N. 3rd et al. A double-blind, placebo-controlled investigation of the efficacy of modafinil for sustaining the alertness and performance of aviators: a helicopter simulator study // *Psychopharmacology*. – 2000; 150: 272–82.
27. Battleday R., Brem A. Modafinil for cognitive neuroenhancement in healthy non-sleep-deprived subjects: A systematic review // *Eur. Neuropsychopharmacol*. – 2015, Aug 20.
28. Baranski J., Pigeau R. Self-monitoring cognitive performance during sleep deprivation: effects of modafinil, d-amphetamine and placebo // *J. Sleep Res*. – 1997; 6: 84–91.
29. Outram S. The use of methylphenidate among students: the future of enhancement? // *J. Med. Ethics*. – 2010; 36: 198–202.
30. Leonard B., McCartan D., White J. et al. Methylphenidate: a review of its neuropharmacological, neuropsychological and adverse clinical effects // *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp*. – 2004; 19: 151–80.
31. Repantis D., Laisney O., Heuser I. Acetylcholinesterase inhibitors and memantine for neuroenhancement in healthy individuals: A systematic review // *Pharmacol. Res*. – 2010; 61: 473–81.
32. FitzGerald D., Crucian G., Mielke J. et al. Effects of donepezil on verbal memory after semantic processing in healthy older adults // *Cogn. Behav. Neurol*. – 2008; 21: 2.
33. Gron G., Kirstein M., Thielscher A. et al. Cholinergic enhancement of episodic memory in healthy young adults // *Psychopharmacology*. – 2005; 182: 170–9.
34. Chuah L., Chee M. Cholinergic augmentation modulates visual task performance in sleep-deprived young adults // *J. Neurosci*. – 2008; 28: 11369–77.
35. Yesavage J., Mumenthaler M., Taylor J. et al. Donepezil and flight simulator performance: effects on retention of complex skills // *Neurology*. – 2001; 59: 123–5.
36. McDaniel M., Maier S., Einstein G. «Brain-specific» nutrients: a memory cure? // *Nutrition*. – 2003; 19: 957–75.
37. Benton D., Fordy J., Haller J. The impact of long-term vitamin supplementation on cognitive functioning // *Psychopharmacology*. – 1995; 117: 298.
38. Kennedy E. Sailing to Byzantium // *Ann. Rev. Biochem*. – 1992; 61: 1–28.
39. Watanabe S., Kono S., Nakashima Y. et al. Effects of various cerebral metabolic activators on glucose metabolism of brain // *Folia Psychiatr. Neurol. Jpn*. – 1975; 29: 67–76.
40. Martinet M., Fonlupt P., Pacheco H. Effects of cytidine-5' diphosphocholine on norepinephrine, dopamine and serotonin synthesis in various regions of the rat brain // *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther*. – 1973; 239: 52–61.
41. Secades J., Frontera G. CDP-choline: pharmacological and clinical review // *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol*. – 1995; 17 (Suppl. B): 1–54.
42. Zafonte R., Bagiella E., Ansel B. et al. Effect of citicoline on functional and cognitive status among patients with traumatic brain injury: Citicoline Brain Injury Treatment Trial (COBRIT) // *JAMA*. – 2012; 308: 1993–2000.

43. Dávalos A., Alvarez-Sabin J., Castillo J. et al., InternationalCiticoline Trial on Acute Stroke (ICTUS) trial investigators: Citicoline in the treatment of acute ischemic stroke: an international, randomized, multicentre, placebocontrolledstudy (ICTUS trial) // *Lancet*. – 2012; 380: 349–5.

44. Grieb P. Citicoline: A Food That May Improve Memory // *Med. Sci. Rev.* – 2015; 2: 67–72.

45. Fioravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioral disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2005; 2: CD000269.

46. Alvarez-Sabin J., Ortega G., Jacas C. et al: Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment // *Cerebrovasc. Dis.* – 2013; 35: 146–54.

47. Babb S., Wald L., Cohen B. et al: Chronic citicoline increases phosphodiesterases in the brains of healthy older subjects: an in vivo phosphorus magnetic resonance spectroscopy study // *Psychopharmacology (Berl.)*. – 2002; 161: 248–54.

48. Silveri M., Dikan J., Ross A. et al. Citicoline enhances frontal lobe bioenergetics as measured by phosphorus magnetic resonance spectroscopy // *NMR Biomed.* – 2008; 21: 1066–75.

49. McGlade E. et al. Improved attentional performance following citicoline administration in healthy adult women // *Food and Nutrition Sciences.* – 2012; 3: 769–73.

50. McGlade E., Agoston A., DiMuzio J. et al. The Effect of Citicoline Supplementation on Motor Speed and Attention in Adolescent Males // *J. Atten. Disord.* – 2015, Jul. 15.

51. Bruce S. Improvements in quantitative EEG following consumption of a natural citicoline-enhanced beverage // *Int. J. Food. Sci. Nutr.* – 2012; 63 (4): 421–5.

52. Bruce S., Werner K., Preston B. et al. Improvements in concentration, working memory and sustained attention following consumption of a natural citicoline-caffeine beverage // *Int. J. Food Sci. Nutr.* – 2014; 65 (8): 1003–7.

IMPROVEMENT OF COGNITIVE FUNCTIONS IN HEALTHY PEOPLE

D. Sergeev, M. Piradov

Neurology Research Center

The urgent problem is today to improve cognitive functions not only in their deterioration due to this or that disease, but also in healthy people who have a high intellectual load and are forced to act in the lack of time to prepare and make decisions. Ceraxon (citicoline) is one of the candidates for intellectual stimulation. The drug has been well studied; it has safety and a proven efficacy for improving cognitive functions in healthy people.

Key words: cognitive functions, citicoline, Ceraxon.