

<https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-09>

Клеточные хроноблокаторы в мультимодальных программах профилактики когнитивного дефицита

У. Гашимова¹, доктор биологических наук, профессор,

Е. Коршун²,

С. Жабоева³, доктор медицинских наук,

Э. Сатардинова⁴, кандидат медицинских наук

¹Западный Университет Баку,
Азербайджанская Республика, Баку

²Институт повышения квалификации ФМБА России, Москва

³Казанский государственный медицинский университет

⁴Иркутская государственная медицинская академия
последипломного образования

E-mail: info@medprofedu.ru

Рассматриваются таргетные точки применения клеточных хроноблокаторов (янтарная кислота, гуарана, таурин, селен, L-аргинин и β-аланин) в мультимодальных программах профилактики развития когнитивного дефицита. Показаны особенности влияния данных веществ на улучшение когнитивных способностей.

Ключевые слова: гериатрия, неврология, когнитивные нарушения, клеточные хроноблокаторы, профилактика когнитивного дефицита, мультимодальные программы.

Для цитирования: Гашимова У., Коршун Е., Жабоева С. и др. Клеточные хроноблокаторы в мультимодальных программах профилактики когнитивного дефицита // Врач. – 2018; 29 (9): 43–47. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-09>

Для современного общества все более активным становится поиск возможностей улучшить снижающиеся с возрастом когнитивные способности. После 45 лет начинаются возрастные дегенеративные процессы, связанные с истончением объема коры головного мозга за счет гибели нейронов, уменьшения количества синапсов и дендритного окружения нейронов, что вносит значительный вклад в возрастзависимое снижение памяти. Присоединяющееся хроническое иммунное воспаление, вероятно, связано с повышением активности микроглии. Для предотвращения при персистирующем иммунном воспалении снижения когнитивных функций применяются нутрицевтические препараты [1].

Нормальное старение головного мозга может наблюдаться после 50 лет в виде состояния, называемого доброкачественной возрастной забывчивостью. Это проявляется тем, что на фоне усталости, физического переутомления, после перенесенной острой респи-

раторной вирусной инфекции у человека возникают рассеянность, забывчивость (например, долгий поиск предметов быта), что, однако, не снижает качества жизни. При доброкачественной возрастной забывчивости пациент критично относится к имеющийся у него проблеме — стремится отдохнуть, практически это полностью ее устраняет. Для более полноценного восстановления можно применять нутрицевтики, в составе которых содержатся адаптогены [1, 2].

В возрасте старше 60–65 лет формируются дальнейшие изменения когнитивных функций. При этом в норме основная часть умственных навыков остается сохранной, но возможны снижение скорости выполнения физических и умственных операций, сокращение объема восприятия, склонность к забыванию наиболее важных моментов, тех, которые могут пригодиться в жизни. С возрастом уменьшается интенсивность эмоций за счет возрастного снижения силы и подвижности нервных процессов с преобладанием пониженного фона настроения.

Нередко у пожилого человека фиксируется фон настроения, который был в молодости, а также отмечается зависимость эмоционального фона от наличия заболеваний. Совокупность этих факторов способствует формированию особого состояния, которое в клинической психологии получило название возрастнo-ситуационной депрессии, т.е. расстройства настроения без наличия нервно-психического заболевания. Возрастнo-ситуационная депрессия характеризуется равномерным и стойким понижением настроения, впервые возникшим в пожилом возрасте. У пациента появляются ощущение пустоты, ненужности, неинтересности во всем происходящем, негативное восприятие будущего более молодых людей; при этом пожилому человеку его состояние кажется обычным, а основными травмирующими факторами становятся собственный возраст, неприятие своего старения. К методам коррекции возрастнo-ситуационной депрессии относятся не только психотерапевтические меры, но и применение нутрицевтиков [1–3].

Надо отметить, что накопилось достаточное количество научных данных, свидетельствующих об эффективности средств комплементарной медицины, в том числе биологически активных добавок, в сохранении и поддержании когнитивных функций в среднем и старшем возрасте.

Целью нашего исследования было на основе литературных и практических клинических данных изучить современное состояние проблемы применения клеточных хроноблокаторов в мультимодальных программах профилактики развития когнитивного дефицита. Изучены литературные данные по поисковым словам: когнитивные нарушения, клеточные хроноблокаторы, профилактика когнитивного дефицита, мультимодальные программы за 2013–2018 гг. в компьютерных

базах данных PubMed, Medical-Science, Elibrary, Scieo, JSTOR, Web of Science, Scopus.

ТАРГЕТНЫЕ ТОЧКИ ПРИМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНЫХ ХРОНОБЛОКАТОРОВ КАК ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ КОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА

Клеточные хроноблокаторы — это класс веществ, блокаторов процессов преждевременного старения на клеточном уровне, способных действовать на процессы молекулярной иммобилизации, включающие в себя возрастное снижение синтеза нейромедиаторов и продукции эндотелием окиси азота (что приводит к ишемическим изменениям в головном мозге и других органах, в частности, к развитию когнитивного дефицита), а также возрастную активацию патогенетических процессов в виде нарастания оксидативного стресса и провоспалительной интерлейкинемии (что приводит к старению организма) [3–5].

Химически клеточные хроноблокаторы относятся к различным классам веществ. Так, аминокислота таурин принадлежит к нейромедиаторным аминокислотам, аминокислота L-аргинин и сама является клеточным хроноблокатором, и служит предшественником другого клеточного хроноблокатора — газодного транмиттера — окиси азота, микроэлемент селен стимулирует выработку соматотропного гормона и т.д.

Выделение препаратов, которые оказывают влияние на формирование здорового и активного старения на уровне клетки, в группу клеточных хроноблокаторов обусловлено появлением новых научных данных, описывающих старение клетки. Это данные, которые касаются:

- развития, пролиферации и функциональных изменений стволовых клеток при старении;
- старения иммунной системы и возрастных особенностей нейроиммуноэндокринной межклеточной сигнализации при старении;
- внутриклеточных сигнальных взаимодействий на фоне старения;
- эпигенетической регуляции старения клетки.

С точки зрения биологии к наиболее важным факторам клеточного старения, на элиминацию которых должны быть направлены превентивные гериатрические мероприятия, относятся:

- нестабильность генома, при которой происходит накопление внутриядерных мутаций, изменяющих функционирование ядерной ДНК;
- укорочение теломер;
- эпигенетические повреждения клетки, включающие метилирование ДНК, посттрансляционную модификацию гистонов и ремоделирование хроматина;
- нарушение протеостаза за счет превалирования протеолиза;
- нарушение ответа на воздействие комплекса «гормон роста/инсулиноподобный фактор роста-1»;

- митохондриальная дисфункция, при которой повышается продукция свободных радикалов;
- клеточная сенесценция, при которой в тканях накапливаются клетки, потерявшие способность к делению, что индуцируется белками p16INK4a/Rb и p19ARF/p53, которые ограничивают пролиферацию раковых клеток;
- истощение пула стволовых клеток;
- нарушение межмолекулярных взаимодействий в основном за счет увеличения продукции провоспалительных цитокинов.

К настоящему времени накопились данные, которые позволяют считать, что при воздействии путем рестрикции калорий на такие биологические механизмы старения клетки, как сигнальный путь с участием сиртуина, соотношение «гормон роста/инсулиноподобный фактор роста-1» и активность транспортной цепи электронов митохондрий, можно достигнуть благоприятного профиля старения клетки [2, 3, 5].

Природные (естественные) клеточные хроноблокаторы в норме поступают в организм человека с пищей. Однако в современной жизни часто возникают ситуации, когда естественный путь поступления в организм клеточных хроноблокаторов оказывается недостаточным. Таким образом, недостаток клеточных хроноблокаторов, с одной стороны, является проявлением процессов преждевременного старения, а с другой — самостоятельным фактором их прогрессирования. В частности, это касается и развития возрастного когнитивного дефицита [2, 3].

Вот почему современные профилактические программы немыслимы без оценки дефицита клеточных хроноблокаторов и без включения последних в качестве обязательного компонента таких программ.

ПРИМЕНЕНИЕ КЛЕТОЧНЫХ ХРОНОБЛОКАТОРОВ В МУЛЬТИМОДАЛЬНЫХ ПРОГРАММАХ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ КОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА

Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что нутрицевтики обладают антиоксидантными, противовоспалительными и антиамилоидными свойствами. Они способны регулировать митохондриальный стресс, деятельность антиоксидантных систем, активность нейротрофических факторов, факторов апоптоза, т.е. оказывать влияние на основные механизмы старения головного мозга [3, 6, 7].

По механизму действия все клеточные хроноблокаторы можно условно разделить на 3 большие группы:

1. Клеточные хроноблокаторы общего действия (классический представитель — янтарная кислота, которая, в частности, участвует в блокаде процессов оксидативного стресса).

2. Клеточные хроноблокаторы преимущественно таргетного действия (например, нейромедиаторные: нейромедиаторная кислота таурин, природный

ноотроп диметиламиноэтанол, который метаболизируется в ацетилхолин — нейромедиатор высшей нервной деятельности и когнитивных способностей; α -глицерилфосфорилхолин — соединение, содержащее 40% холина и превращающееся в организме в метаболически активную форму фосфатидилхолина, а затем — в фосфорилхолин, способный проникать в мозг и активировать синтез ацетилхолина).

3. Клеточные хроноблокаторы смешанного действия, например органическая сера, которая, с одной стороны, активирует процессы клеточного дыхания во всех органах и тканях, а с другой — участвуя в синтезе коллагена, оказывает протективное действие по отношению к суставам и коже.

Для профилактики когнитивного дефицита применяют все 3 группы этих веществ [3, 4, 7].

В частности, клеточный хроноблокатор общего действия янтарная кислота выполняет каталитическую функцию по отношению к циклу Кребса. Это вещество снижает в крови концентрацию других интермедиаторов данного цикла — лактата, пирувата и цитрата, продуцируемых на ранних стадиях гипоксии. Феномен быстрого окисления янтарной кислоты сукцинатдегидрогеназой, сопровождающийся АТФ-зависимым восстановлением пула пиримидиновых динуклеотидов, назван «монополизацией дыхательной цепи»; биологическое его значение заключается в быстром ресинтезе АТФ. Действие янтарной кислоты как антигипоксанта обусловлено не только активацией сукцинатдегидрогеназного окисления, но и восстановлением активности ключевого окислительно-восстановительного фермента дыхательной митохондриальной цепи — цитохром-оксидазы. Применение янтарной кислоты в профилактических программах целесообразно у лиц пожилого и старческого возраста для коррекции когнитивного дефицита. Вещество содержится в лекарственных препаратах (цитофлавин, реамберин и др.), которые часто применяются в неврологической практике для коррекции таких состояний у лиц старшего возраста, как церебральный атеросклероз, гипертензивная энцефалопатия, цереброваскулярная болезнь, постинфарктное и постинсультное состояние. Перечисленные изменения могут приводить к когнитивному дефициту [8, 9].

С возрастом изменяется деятельность нейротрансмиттерных систем головного мозга, в первую очередь холинергической, серотонинергической, допаминергической, норадренергической и глутаматергической. Снижение активности этих систем влияет также на другие параметры организма. Например, при старении снижается экспрессия рецепторов головного мозга к серотонину, что приводит к возрастным нарушениям сна, снижению сексуальной активности, нарушениям настроения. Возрастное снижение продукции карно-

зина в ольфакторном тракте обуславливает снижение памяти и обоняния, что также характерно для людей старших возрастных групп. С целью коррекции перечисленных состояний применяются клеточные хроноблокаторы таргетного действия, такие как таурин и гуарана [10, 11].

В головном мозге таурин является нейромедиаторной аминокислотой, обладает противосудорожной активностью, улучшает энергетические процессы в головном мозге. Установлено, что в гиппокампе таурин способствует нейрогенезу, что улучшает память и другие когнитивные способности [11, 12].

Гуарана богата кофеином, поэтому также представляет интерес в плане воздействия на когнитивные способности. По клиническим данным гуарана уже в дозировках 37,5 и 75 мг способна приводить к повышению концентрации и улучшению внимания, а также оказывать положительное влияние на поведенческие особенности человека (например, улучшать настроение, повышать активность и т.д.). Применение доз >75 мг приводит к существенному улучшению познавательных способностей [11, 12].

Большую роль в формировании возрастного когнитивного дефицита играет изменение гормонального статуса, что особенно выражено у женщин в перименопаузе. Для профилактики и коррекции когнитивного дефицита при таких состояниях в мультимодальных программах применяют клеточный хроноблокатор смешанного действия β -аланин. С одной стороны, он способен осуществлять органопротекцию в климактерическом периоде у женщин, так как тормозит выработку мощного вазодилатора и вегетативного дестабилизатора гистамина. Эти свойства гистамина обуславливают, в частности, приливы у женщин в период климакса; соответственно β -аланин способен облегчать течение указанного периода и обеспечивать органопротекцию. С другой стороны, β -аланину присуще таргетное действие по отношению к головному мозгу; он осуществляет нейропротекцию. β -Аланин способствует повышению содержания карнозина и усилению нейротрофического фактора в клетках головного мозга, а также увеличению количества допамина, причем этот механизм косвенным образом связан с деятельностью глициновых рецепторов и характерен также для глицина, таурина и этанола. Сказанное позволяет расценивать β -аланин как незаменимый клеточный хроноблокатор у женщин в климактерическом периоде в качестве компонента мультимодальных программ для профилактики когнитивного дефицита (с учетом его хорошей переносимости и совместимости с гормональными и другими лекарственными препаратами) [13–15].

К развитию когнитивного дефицита также приводит митохондриальная дисфункция, возникающая вследствие стрессовых и психоэмоциональных пере-

грузок (особенно в условиях мегаполиса) и усугубляющаяся с возрастом. Митохондриальная дисфункция сопровождается увеличением продукции свободных радикалов, что активирует нуклеарный фактор транскрипции каппа В (NF- κ B), опосредующий рост активности хронического иммунного воспаления в области глии, что обуславливает поражение ДНК глиальных клеток. Митохондриальная дисфункция ассоциирована также с увеличением активности моноаминоксидазы, что активирует оксидативный стресс и способствует накоплению липофусцина, представляющего собой нерастворимый комплекс из остатков липидов, белков, углеводов – остатков лизосомального метаболизма, причем липофусцин является своего рода маркером старения головного мозга. Кроме того, по мере увеличения возраста снижается активность биохимических систем, которые удаляют избыточное количество свободных радикалов (речь, в частности, о ферментных системах супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионредуктазы); особенно ярко это выражено при болезни Альцгеймера. Описанные изменения митохондриальной функции являются предпосылкой к разработке путей профилактики нейродегенеративной патологии посредством применения митохондриальных протективных препаратов и нутрицевтиков. В частности, в качестве веществ для составления профилактических мультимодальных программ по профилактике и коррекции когнитивного дефицита применяют такие хроноблокаторы смешанного действия, как L-аргинин и сера [16–18].

L-аргинин представляет собой протеинообразующую аминокислоту и является основным источником выработки оксида азота – нейромедиатора и мощного сосудорасширяющего фактора. Кроме того, он уменьшает боль и отек, что объясняется улучшением центрального и периферического кровообращения и тем самым обеспечивает антигипоксическое действие на головной мозг [18, 19].

Клеточный хроноблокатор селен является сильнейшим антиоксидантом. Селен – важный микроэлемент, играющий едва ли не решающую роль в обеспечении здоровья мозга; его радиопротективный, антирадикальный и антимуtagenный эффекты имеют немаловажное значение в работе головного мозга. В ряде исследований показано, что у пациентов с низким уровнем селена в сыворотке крови отмечаются такие когнитивные расстройства, как плохая память и пониженный фон настроения; в то же время при восполнении недостатка селена память и настроение начинают улучшаться, появляются ясность мышления и энергия [18, 20].

В заключение отметим, что в настоящее время расшифрованы принципиальные биохимические механизмы развития возрастных изменений головного мозга и нарушений памяти, что открывает возможно-

сти для их коррекции, в том числе путем применения нутрицевтических средств. Особенно перспективным представляется применение клеточных хроноблокаторов в качестве важных компонентов мультимодальных программ для профилактики когнитивного дефицита.

* * *

*Авторы заявляют об отсутствии
конфликта интересов.*

Литература

- Ильницкий А.Н., Прощаев К.И., Трофимова С.В. и др. Превентивная гериатрия, или антивозрастная медицина // Успехи геронтол. – 2015; 28 (3): 589–92.
- Paul S., Gallagher E., Liow J. et al. Building a database for brain 18 kDa translocator protein imaged using [11C]PBR28 in healthy subjects // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2018; 1: 271–8.
- Ильницкий А.Н., Прощаев К.И., Коршун Е.И. Клеточные хроноблокаторы и старение головного мозга // Геронтология. – 2017; 1: (электронное издание). <http://gerontology.su/magazines?text=231>
- Peters R. Ageing and the brain // Postgrad. Med. J. – 2016; 82: 84–8.
- Ильницкий А.Н., Прощаев К.И., Коршун Е.И. Синдром хронического информационного истощения (squeezed-синдром) в антивозрастной медицине // Эстетическая медицина. – 2017; 17 (1): 95–9.
- Collins R., Patel K., Putnam W. et al. Oncometabolites: A New Paradigm for Oncology, Metabolism, and the Clinical Laboratory // Clin. Chem. – 2017; 63 (12): 1812–20.
- Spencer J. The impact of fruit flavonoids on memory and Cognition // Br. J. Nutr. – 2010; 104 (Suppl. 3): 40–7.
- Bazhanova E., Anisimov V., Sukhanov D. et al. Comparative experimental study of the influence of drugs that improve brain metabolism (angiogen, cytoflavin) on neuronal apoptosis and function of cerebral cortex during aging // Eksp. Klin. Farmakol. – 2015; 78 (2): 3–9.
- Stetsura Y., Sholomov I., Schukovsky N. et al The effect of the succinic acid preparation on the dynamics of neurological and emotional disturbances in patients with dorsopathy // Zh. Nevrol. Psikihiatr. Im. S.S. Korsakova. – 2015; 115 (3): 45–8.
- Harris R., Dunnett M., Greenhaf P. Carnosine and Taurine contents in individual fibres of human vastus lateralis muscle // J. Sport Sci. – 1998; 16: 639–43.
- Rosa F., Freitas E., Deminice R. et al. Oxidative stress and inflammation in obesity after taurine supplementation: a double-blind, placebo-controlled study // Eur. J. Nutr. – 2013; 5: 33–8.
- Wickelgren I. The aging brain: for the cortex, neuron loss may be less than thought // Science. – 2013; 273: 48–50.
- Hill C., Harris R., Kim H. et al. Influence of beta-alanine supplementation on skeletal muscle carnosine concentrations and high intensity cycling capacity // Amino Acids. – 2007; 32 (2): 225–33.
- Hobson R., Saunders B., Ball G. et al. Effects of β -alanine supplementation on exercise performance: a meta-analysis // Amino Acids. – 2012; 43 (1): 25.
- Hoffman J., Ratamess N., Ross R. Beta-alanine and the hormonal response to exercise // Int. J. Sports Med. – 2008; 29 (12): 952–8.
- Stout J., Graves B., Smith A. et al. The effect of beta-alanine supplementation on neuromuscular fatigue in elderly (55-92 Years): a double-blind randomized study // J. Int. Soc. Sports Nutr. – 2008; 7 (5): 21.
- De Domenico S., Giudetti A. Nutraceutical intervention in ageing brain // J. Gerontol. Geriatr. – 2017; 65: 79–92.
- Navarro A., Boveris A. Brain mitochondrial dysfunction in aging, neurodegeneration, and Parkinson's disease // Front Aging Neurosci. – 2010; 5: 676–9.
- Picard M., McEwen B. Mitochondria impact brain function and cognition // Proc. Natl. Acad. Sci USA. – 2014; 111: 7–8.
- Schuitemaker A., van der Doef T., Boellaard R. et al. Microglial activation in healthy aging // Neurobiol. Aging. – 2012; 33: 1067–72.

CELLULAR CHRONOBLOCKERS IN MULTIMODAL PROGRAMMES FOR THE PREVENTION OF COGNITIVE DEFICIT

Professor **U. Gashimova**¹, Biol. Dr.; **E. Korshun**²; **S. Zhaboeva**³, MD; **E. Satardinova**⁴, Candidate of Medical Sciences

¹Western University of Baku, Baku, Azerbaijan Republic

²Institute for Advanced Training, Federal Biomedical Agency, Moscow

³Kazan State Medical University

⁴Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education

The paper considers the target points of application of cellular chronoblockers (succinic acid, guarana, taurine, selenium, L-arginine, and β -alanine) in the multimodal programs to prevent cognitive deficit. It shows the effects of these substances in improving cognitive abilities.

Key words: geriatrics; neurology; cognitive impairment; cellular chronoblockers; prevention of cognitive deficit; multimodal programs.

For citation: Gashimova U., Korshun E., Zhaboeva S. et al. Cellular chronoblockers in multimodal programmes for the prevention of cognitive deficit // *Vrach.* – 2018; 29 (9): 43–47. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-09>