

УДК 616.831-005-08:615.272

С. Г. БУРЧИНСЬКИЙ¹, М. А. КАЛІНІЧЕНКО²¹ГУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ, Україна²КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 10», Запоріжжя, Україна/

Нейрогеропротекція у неврологічній практиці: нові можливості

Резюме

Стаття присвячена питанням ефективної фармакотерапії нейродегенеративної та судинної патології ЦНС, яка можлива завдяки адекватному впливу на фундаментальні механізми старіння мозку. Комплексне всебічне врахування згаданих механізмів дозволяє обґрунтовано підійти до проблеми оптимізації нейрогеропротекції та вибору конкретного лікарського засобу. На сьогодні найперспективнішими нейрогеропротекторами є кверцетин, L-карнітин і L-аргінін. Раціональною комбінацією всіх трьох згаданих компонентів є вітчизняний препарат – L-AKK, який не має аналогів на фармацевтичному ринку.

Застосування комбінованих нейрогеропротекторів, зокрема L-AKK, відкриває нові перспективи у розширенні адаптаційно-компенсаторних можливостей мозку та «відтермінуванні» процесів його старіння, маніфестації вікової патології, сприяє збільшенню тривалості й якості життя, формуванню стресостійкості, знижує витрати на лікування.

Ключові слова: нейропротекція, геропротекція, кверцетин, L-карнітин, L-аргінін, L-AKK

Проблеми пошуку реальних механізмів, що визначають процеси старіння на всіх рівнях – від молекулярного до цілісного організму, виявлення можливостей спрямованого впливу на ці механізми, розробки шляхів і засобів профілактики передчасного старіння – належать до кардинальних як у галузі біології та експериментальної медицини, так і в клінічній практиці [1, 14, 17]. Особливо актуальні згадані завдання для неврології, адже більшість нозологічних форм цереброваскулярної та нейродегенеративної патології (хронічна ішемія головного мозку, судинна деменція, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона тощо) є класичними прикладами віковозалежної патології мозку.

Порушення з віком вищої нервової діяльності, здатності до аналізу навколишнього середовища, зрушення у поведінкових та емоційних реакціях, порушення пам'яті, системи кровообігу, зниження розумової та фізичної працездатності, рухової активності, репродуктивної функції, регуляції внутрішнього середовища організму та багато іншого визначаються процесами старіння ЦНС. При цьому особливе значення у механізмах старіння мозку на молекулярному і клітинному рівнях має порушення передачі у системі генетичного апарату, а на рівні цілісного організму – у системі нейрогуморальної регуляції [1, 17].

Водночас саме вікові зміни мозку (морфологічні, фізіологічні, нейрохімічні) є фундаментом для подальшого розвитку не тільки згаданих форм патології ЦНС, а й величезної кількості захворювань (в першу чергу психосоматичної природи, а також неврозів, депресій тощо), у патогенезі яких провідну роль відіграють порушення нейрогуморального контролю, насамперед у вигляді нейромедіаторного дисбалансу. У результаті можна стверджувати, що саме вікові зміни мозку є тригером старіння цілісного організму. Поєднання морфологічного та функціонального компонентів, їх виразність, співвідношення та регіональна спе-

цифічність визначають схильність до того чи іншого захворювання та його клінічні особливості.

Не випадково один із класичних постулатів геронтології стверджує: «Старіння підводить людину до прірви, куди її скидають хвороби». Звідси випливає найважливіший висновок: ефективна фармакотерапія нейродегенеративної та судинної патології ЦНС не може бути повноцінно реалізована без адекватного впливу на фундаментальні механізми старіння мозку [4, 10]. Тому один із найперспективніших методів лікарської терапії в неврології – нейропротекція – нерозривно пов'язаний із забезпеченням геропротекторного ефекту, що дає право поєднати їх у єдиний термін «нейрогеропротекція».

Проблема геропротекції має досить давню історію. Як препарати профілактики старіння організму використовувалися найрізноманітніші засоби (антиоксиданти, гормони, нейропептиди, вітаміни тощо), проте лише незначна їх частина виявилася ефективною за умов клініки. Основою ідеології розробки таких засобів є, насамперед, вплив на процеси старіння загалом, тобто гальмування вікових змін у всьому організмі або у більшості його органів та систем. Водночас, створення «локальних» геропротекторів, тобто засобів, що перешкоджають прогресуванню порушень в окремій функціональній системі організму або окремому органі, залишалось за рамками власне геронтології і не привертало уваги фахівців клінічної медицини, які звикли мати справу вже з конкретною формою патології. Разом із тим, саме в співдружності геронтологів, фармакологів та клініцистів може полягати практичний шлях створення специфічних «нейрогеропротекторів», «кардіогеропротекторів» тощо, здатних забезпечити реальний прорив у фармакопрофілактиці віковозалежних захворювань.

При аналізі основних процесів, що відбуваються у мозку при старінні, можна виділити наступні:

1) старіння нейромедіаторних систем (формування нейро-медіаторного дисбалансу);

2) старіння нейронів (порушення клітинного метаболізму);

3) старіння судинної системи (порушення регуляційних цереброваскулярних механізмів та властивостей стінки судин).

Відповідно, тільки комплексне, всебічне врахування згаданих процесів дозволяє обґрунтовано підійти до проблеми оптимізації нейрогеропротекції та вибору конкретного лікарського засобу.

Незважаючи на вдавану широту вибору серед величезної кількості нейротропних засобів, реальні можливості нейрогеропротекції сьогодні можуть спиратися тільки на дуже незначне коло препаратів. Насамперед це пов'язано з тим, що ідеологія створення та застосування більшості груп нейрофармакологічних засобів – антиконвульсантів, антидепресантів, протипаркінсонічних засобів, вазотропів тощо націлена, насамперед, на лікування конкретних форм патології та не передбачає їх застосування як інструментів захисного, протекторного типу дії. Крім того, більшість такого роду засобів має, в цілому, досить локальний вплив, що не охоплює весь комплекс вікових змін мозку.

Відносно недавно сформувалася група лікарських засобів, на думку ряду дослідників, найперспективніша для застосування в якості справжніх геропротекторів – сенолітики [25, 35]. Механізм їхньої дії винятково своєрідний: вибіркова стимуляція загибелі старих клітин та виведення їх із біологічних процесів в організмі. Як відомо, з віком відзначається прогресивне накопичення старих клітин, не здатних до нормального фізіологічного поділу, які мають підвищену схильність до мутагенезу і злякисного переродження, тобто ці клітини є потенційними «клітинами-вбивцями» [31]. Крім того, згадані клітини здатні виділяти безліч біологічно активних речовин (у тому числі цитокіни та металопротеїнази), що мають руйнівну дію на міжклітинне середовище та викликають процеси хронічного запалення, що є основою патогенезу багатьох віковозалежних захворювань (деменція, атеросклероз). Також ці речовини посилюють негативний вплив ішемії, особливо в серці та ЦНС, у людей похилого та старечого віку.

В експерименті було продемонстровано, що стимуляція загибелі та елімінації згаданих старих «клітин-убивць» у різних тканинах у мишей достовірно (в середньому на 1/3) подовжує їм життя на тлі зменшення частоти та вираження віковозалежної патології [25]. Цей ефект реалізується на рівні блокади транскрипції генів у клітинах, які старіють, що унеможливує їх подальшу проліферацію та мутагенез.

Одним із найперспективніших інструментів такого роду є біофлавоноїд кверцетин, що широко застосовується як ефективний антиоксидант та цитопротектор у різних галузях медицини. Однак останніми роками були виявлені унікальні геропротекторні властивості кверцетину, зумовлені цілеспрямованим впливом на генетичні механізми.

Властивості кверцетину як ефективного антиоксиданта широкого спектра дії відомі досить давно [2, 18]. У цьому контексті кверцетин «працює»: 1) як блокатор утворення вільних радикалів (активних форм кисню); 2) як «пастка» для вже утво-

рених вільних радикалів і токсично активних іонів Fe^{2+} ; 3) як активатор природної антиоксидантної системи (супероксид-дисмутаза та глутатіон). Реалізований у результаті подібного «потрійного» механізму дії мембранопротекторний ефект забезпечує нормалізацію кальцієвого струму, вмісту ліпідних фракцій та співвідношення холестерин/фосфоліпіди.

Таким чином, кверцетин є одним з найбільш мультимодальних антиоксидантів у клінічній практиці, при цьому він спрямовано впливає саме на ті механізми ушкоджувальної дії вільних радикалів, які характерні якраз для процесу старіння.

Крім того, важливим компонентом активності кверцетину є його протизапальні ефекти, зокрема інгібування 5-ліпоксигенази – ключового ферменту, що каталізує синтез лейкотрієнів з арахідонової кислоти. Лейкотрієни стимулюють тканинну дифузю лейкоцитів, збільшують проникність стінок судин мікроциркуляторного русла, викликають спазми гладкої мускулатури бронхів, коронарних судин, активують процеси тромбоутворення. Також кверцетин є потужним природним інгібітором гіалуронідази – ферменту, відповідального за підвищення проникності судинних стінок [28].

Нарешті, ще одним клінічно значущим механізмом дії кверцетину є його властивість підвищувати продукцію оксиду азоту – NO – в ендотеліоцитах, яка знижується при старінні та атеросклерозі, і тим самим надавати цито-, ангіо- та геропротекторну дію. Разом із цим кверцетин знижує активність тромбоксанів, які провокують вазоспазм і активують агрегацію тромбоцитів [18].

Донедавна саме згаданими механізмами пояснювалася висока клінічна ефективність кверцетину в лікуванні гострої та хронічної ішемії мозку [6, 8]. У дослідженнях кверцетин показав себе як потужний мультимодальний нейро- та кардіопротектор [23] при ішемічних ураженнях мозку, атеросклерозі, артеріальній гіпертензії.

Подальший науковий пошук виявив геропротекторні властивості кверцетину на принципово іншому – генетичному рівні. Сьогодні саме кверцетин розглядається як один із основних препаратів-сенолітиків, що має серйозну доказову базу як справжній геропротектор [19, 21]. При вивченні впливу кверцетину на подовження життя на двох класичних експериментальних моделях – червах-нематодах [19] та мухах-дрозофілах [32], було показано збільшення тривалості життя у особин, які отримували кверцетин, порівняно з контрольною групою, на 21–23 %, тобто геропротекторний потенціал кверцетину виявився одним із найвищих серед інших засобів аналогічного типу. Механізм сенолітичної дії кверцетину визначається блокадою генів, що модулюють активність внутрішньоклітинних кіназ (ферментів, які забезпечують фосфорилування різних біологічних субстратів). За рахунок цього унеможливується подальше розмноження клітин, що старіють, блокується їх онкотрансформація, прискорюється їх елімінація з організму [25].

Таким чином, кверцетин є одним із вкрай нечисленних лікарських препаратів з доведеним істинним геропротекторним ефектом, що реалізується за допомогою різних механізмів:

1) сенолітичний;

2) антиоксидантний;

- 3) протизапальний;
- 4) ангіопротекторний.

Усі вищезгадані механізми дії кверцетину спрямовані на корекцію основних патологічних факторів, що лімітують тривалість життя: накопичення шкідливих для організму клітин, що старіють, активація вільнорадикального окиснення, процесів запалення, атеросклеротичне ураження судинної стінки. Важливо підкреслити, що ці патологічні фактори є не локальними, характерними для будь-якої однієї системи (нервової, серцево-судинної тощо), а відіграють провідну роль на рівні цілісного організму, і тому кверцетин слід розглядати як системний геропротектор, здатний зупиняти фундаментальні механізми старіння людини та тварин. Тому доцільними є подальші великі клінічні дослідження ефективності кверцетину при різних формах захворювань, пов'язаних з віком, зокрема, при атеросклеротичних ураженнях церебральних судин, гострій та хронічній ішемії мозку, нейродегенеративній патології тощо. Такі знання можуть сприяти не тільки розширенню сфери застосування кверцетину в клінічній практиці, а й прокласти місток між експериментальною та клінічною геронтологією, розширивши рамки поняття «геропротекція» у практичній медицині.

Зрозуміло, що стратегія нейрогеропротекції у клінічній практиці не вичерпується кверцетином. Не менш важливе значення має вплив на процеси окиснення жирних кислот.

Одним із провідних факторів біосинтезу основного джерела енергії у клітині – АТФ – є розщеплення жирів. За своїми хімічними властивостями вільні жирні кислоти метаболічно інертні і не можуть зазнавати біохімічних перетворень доти, доки не будуть активовані. Активація вільних жирних кислот відбувається в цитозолі на зовнішній поверхні мітохондріальної мембрани за участю коензиму А (КоА) у присутності іонів магнію та АТФ. Для подальшого перенесення активованих ацил-КоА через зовнішню та внутрішню мембрани мітохондрій критично необхідна молекула-транспортер – L-карнітин (або левокарнітин). У матриці мітохондрій ацил-КоА зазнає покерованого бета-окислення, кожен етап якого закінчується утворенням однієї молекули ацетил-КоА; остання надходить у цикл трикарбонових кислот (цикл Кребса), пов'язаний з окисним фосфорилуванням, у результаті синтезується життєво необхідний клітині АТФ. Показово, що повне аеробне розщеплення однієї молекули глюкози $C_6H_{12}O_6$ закінчується утворенням 38 молекул АТФ, тоді як розщеплення однієї молекули пальмітинової кислоти $C_{15}H_{31}COOH$ приносить одразу 106 молекул АТФ. В умовах кисневого голодування L-карнітин сприяє елімінації надлишку коротколанцюгових жирних кислот з мітохондрій, тим самим вивільняючи внутрішньомітохондріальний кофермент А для інших метаболічних цілей.

Саме концентрацією L-карнітину багато в чому визначається сумарна енергетична ефективність роботи мітохондрій. Карнітин утворюється в організмі ендогенно за участю вітамінів С, В3, В6, В12, заліза, лізину, метіоніну та ряду ферментів, а також надходить екзогенно з продуктами харчування тваринного походження. При нестачі карнітину уповільнюється окиснення жирних кислот у мітохондріях, внаслідок чого послаблюється

біосинтез АТФ. Чим менше карнітину міститься в плазмі крові людини, тим нижча працездатність. Мозкова тканина багата на карнітин, причому концентрація його досить висока в окремих відділах ЦНС, що відрізняються за своєю функціональною значущістю (гіпоталамус, мозочок, кора) [34]. L-карнітин є одним із найважливіших субстратів для повноцінного функціонування ЦНС, зокрема, регуляції фізичної та розумової працездатності, когнітивних процесів, психоемоційного балансу тощо.

З віком концентрація карнітину в організмі знижується, наслідком є виснаження метаболічних шляхів, відповідальних за виробництво енергії. Показано, що прийом карнітину в літньому та старечому віці викликає прогресивне збільшення загальної м'язової маси та значне зменшення фізичної і розумової втоми, порівняно з плацебо [30], а також покращує когнітивні здібності у довгожителів [27]. При ХІГМ у літніх пацієнтів прийом L-карнітину послаблює загальноомозкову та психоемоційну симптоматику – головний біль, відчуття тяжкості в голові, запаморочення, загальну слабкість, підвищену втомлюваність, психоемоційну лабільність, порушення сну [13]. Тут важливо зазначити, що саме порушення мітохондріального гомеостазу вважають основою розвитку симптомів астенії [27], а L-карнітин доцільно розглядати як геропротектор широкого спектра дії [16].

Сприятливі когнітивні ефекти L-карнітину (покращення оперативної пам'яті, концентрації уваги) пов'язують з тим, що в тканинах мозку дана сполука здійснює транспорт ацетильних залишків із мітохондрій у цитозоль, беручи участь таким чином у біосинтезі ацетилхоліну – основного нейромедіатора, що забезпечує діяльність когнітивної сфери [29]. Відомо, що з віком концентрація ацетилхоліну в центральній нервовій системі різко знижується [5, 15]. У клінічній практиці підтверджено терапевтичну ефективність та хорошу переносимість L-карнітину у пацієнтів з хворобою Альцгеймера та судинною деменцією [9, 26]. Частково це може бути пов'язано з антиапоптотичними властивостями L-карнітину, що включають інгібування синтезу церамідів (потужні промотори нейронального апоптозу) та пригнічення каспаз (ключові медіатори апоптозу). При лікуванні сеньільних депресій доведена тимостабілізуюча дія L-карнітину поряд із відсутністю побічних ефектів, властивих класичним антидепресантам [9, 22].

Таким чином, L-карнітин заслуговує на серйозну увагу як унікальний нейрогеропротектор, який не просто має доведену терапевтичну ефективність, а й нормалізує основні біохімічні процеси в ЦНС, що безпосередньо визначають старіння мозку.

Нарешті, необхідно розглянути вікові зміни мозкових судин, насамперед, формування ендотеліальної дисфункції (ЕД).

ЕД є системним інтегральним дезадаптаційним процесом порушення властивостей судинної стінки, регуляції судинного тону, реологічних властивостей крові тощо в результаті дисбалансу між медіаторами, які забезпечують у нормі оптимальний перебіг усіх ендотеліалезалежних процесів. Порушення утворення та ефекторних шляхів, а також підвищене руйнування ендотеліальних вазоактивних факторів супроводжується аномальною судинною реактивністю. Зрештою ЕД потенціює вазоспазм, тромбоз, пенетрацію макрофагів та клітинну проліфера-

цію, що призводить до розвитку атеросклерозу та іншої судинної патології [3, 24].

Як об'єкт спрямованої корекції при ЕД насамперед слід назвати оксид азоту (NO), також відомий як ендотеліальний фактор релаксації. NO є універсальним біологічним газотрансмітером з дуже низькою молекулярною масою (30 Да), завдяки чому він з легкістю проникає в різні клітини і тканини та бере участь у їхній ауто- і паракринній регуляції. Серед адаптивних ефектів NO найбільше значення мають вазодилатація, інгібування адгезії та агрегації тромбоцитів, зменшення окислення ЛПНЩ у субендотелії та протидія ендотеліально-лейкоцитарній взаємодії.

NO утворюється в ендотеліоцитах шляхом кисневозалежного перетворення незамінної амінокислоти L-аргініну на L-цитрулін за участю ферменту ендотеліальної NO-синтази (eNOS). Таким чином, саме L-аргінін є ключовим фактором у біосинтезі NO, і саме L-аргінін привертає найбільшу увагу як екзогенний активатор продукції NO.

Важливо підкреслити, що одними з основних причин дефіциту NO у стінці церебральних судин є вік та гіпоксія як наслідок ішемії головного мозку. При цереброваскулярній патології, значною мірою віковозалежній та асоційованій з «ішемічним каскадом», формується своєрідне «порочне коло»: старіння – пригнічення біосинтезу NO – ішемія + гіпоксія – подальше зменшення продукції NO – активація процесів вільнорадикального окиснення та нейрозапалення – прогресуюче ослаблення біосинтезу NO. Іншими частими причинами недостатньої продукції NO у літніх пацієнтів є зниження нагнітальної функції серця (хронічна серцева недостатність), оксидативний стрес, надлишок сильних вазоконстрикторів (ангіотензин-2, ендотелін-1, уротензин-2, ендопероксидази) та прозапальних цитокінів (зокрема TNF α). Тому найперспективнішим напрямом фармакологічної корекції дефіциту NO слід визнати екзогенне введення L-аргініну.

Фізіологічній ролі L-аргініну сьогодні присвячено безліч вичерпних публікацій [3, 11, 12, 24]. Разом з тим, у рамках детального аналізу механізмів дії L-аргініну часто не береться до уваги його винятково цінна і багато в чому унікальна властивість – можливість досягнення поєднаної мультимодальної ангіо- та нейропротекції. Саме цей аспект застосування L-аргініну заслуговує на особливу увагу.

Насамперед слід згадати про сприятливий вплив L-аргініну на гальмування атеросклеротичних процесів у церебральних судинах, про нормалізацію артеріального тиску, послаблення ушкоджувальної дії факторів нейрозапалення на судинну стінку, блокаду утворення вільних радикалів [12, 33]. Антиатеросклеротична дія L-аргініну реалізується як за рахунок локального збільшення вивільнення NO, так і за рахунок гепатопротекторних властивостей, завдяки яким покращується вироблення апопротейнів, альбумінів та утилізація холестерину. Таким чином, широта та своєрідність дії L-аргініну як ангіопротектора не має аналогів серед інших засобів подібного типу.

При цьому L-аргінін має і властивості класичного нейропротектора, зокрема, стимулює холінергічну нейромедіацію та

процеси нейропластичності в ЦНС, результатом чого є сприятливі когнітивні ефекти та нейротрофічна дія [20].

Слід також підкреслити роль L-аргініну як превентивного фактора щодо нейронального апоптозу, насамперед, за рахунок блокади утворення вільних радикалів і процесів нейрозапалення. Крім того, на L-аргінін багаті протаміни та гістони, що формують правильну третинну та четвертинну структуру ядерної ДНК, що регулюють експресію генів (в тому числі апоптотичного каскаду) та захищають ДНК від пошкодження. У результаті, саме збалансована антиапоптотична дія у поєднанні з корекцією ЕД дозволяють застосовувати L-аргінін як максимально ранній патогенетичний засіб при віковозалежній цереброваскулярній патології, у тому числі при ХІГМ [12].

У клінічній практиці L-аргінін отримав широку популярність як унікальний ангіо-, нейро- і геропротектор при різних цереброваскулярних захворюваннях. Основними клінічними синдромами, що ефективно коригуються при екзогенному введенні L-аргініну, виявилися загально мозковий (шум у голові, головкружіння, головний біль) і когнітивний (порушення концентрації уваги та засвоєння інформації) [7, 12]. Перераховані ефекти поєднуються з покращенням мозкової гемодинаміки (за даними ПЕТ) та функції ендотелію (підвищення індексу ендотеліозалежної дилатації судин) [7]. У результаті, L-аргінін чинить значний активний вплив на базальний мозковий кровотік за рахунок зменшення вираженості ЕД. Також згаданими дослідженнями було підтверджено, що точкою застосування дії L-аргініну є ендотелій церебральних судин.

Таким чином, сьогодні в неврологічній практиці L-аргінін незамінний у комплексній терапії різних форм віковозалежних цереброваскулярних захворювань: гіпертензивна та атеросклеротична енцефалопатія, постінсультні стани, транзиторні ішемічні атаки (в тому числі з тривалим відновленням), а також з метою фармакопрофілактики у пацієнтів похилого та старечого віку з початковими проявами порушень мозкового кровообігу.

Виходячи з вищесказаного можна стверджувати, що кверцетин, L-карнітин і L-аргінін сьогодні є найперспективнішими нейрогеропротекторами. Рациональною комбінацією всіх трьох згаданих компонентів є вітчизняний препарат – L-AKK, який не має аналогів на фармацевтичному ринку. До складу L-AKK (1 капсула) входять:

- L-аргінін – 500 мг;
- L-карнітин – 100 мг;
- кверцетин – 100 мг.

Унікальна цінність комплексного складу L-AKK визначається:

1) різнобічними взаємодоповнювальними механізмами реалізації фармакотерапевтичного та фармакопрофілактичного ефектів щодо віковозалежної патології ЦНС. Так, наприклад, L-аргінін стимулює ендотеліальну продукцію оксиду азоту NO, а кверцетин, завдяки протизапальним та антиоксидантним властивостям, дозволяє уникнути передчасного руйнування NO. Кожному з компонентів L-AKK властива нейропротекторна дія, але її конкретні механізми різні для L-аргініну, L-карнітину і кверцетину. L-карнітин сприяє ліквідації внутрішньоклітинного енергодефіциту, в умовах якого утруднена реалізація сенолітичного

ефекту кверцетину та нейропластичних властивостей L-аргініну;

2) наявністю великої експериментальної та клінічної доказової бази по кожному з компонентів у плані безпосереднього впливу на процеси старіння мозку;

3) природним фізіологічним характером регулювання функцій ЦНС, що зумовлює високий профіль безпеки.

L-АКК дозволяє як ефективно вирішувати конкретні клінічні завдання в рамках віковозалежної патології (корекція загально-мозкової та когнітивної симптоматики, психоемоційного дисбалансу, мозкового кровотоку), так і запобігати віковим змінам мозку, які є фундаментом вищезгаданих захворювань. Простота прийому – по 2 капсули 2 рази на день під час або після їди курсом 4-6 тижнів, відсутність клінічно значущих побічних ефектів (крім випадків індивідуальної непереносимості та незначних диспепсичних проявів) дозволяють широко використовувати L-АКК у пацієнтів з ХІГМ та/або нейродегенеративною віковою патологією (зокрема, судинна деменція, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона), а також у превентивному режимі клінічно здоровим особам старше 40 років, особливо при обтяженому спадковому анамнезі, підвищених фізичних, розумових та психоемоційних навантажень, в умовах хронічного стресу та для профілактики прискороженого старіння ЦНС.

Завдяки різнобічній метаболічній та протекторній дії L-АКК може бути рекомендований і при багатьох інших нозологіях, здатних прискорити старіння та інволюцію ЦНС. Таких, зокрема, як цукровий діабет, гіпо- та гіпертиреоз, ішемічна хвороба та вади серця, кардіоміопатії, бронхіальна астма та ХОЗЛ, хронічна хвороба нирок І-III стадій, системні захворювання сполучної тканини, анемії, постCOVID-19 синдром тощо.

Насамкінець слід зазначити, що активне та своєчасне застосування комбінованих нейрогеропротекторів – і, зокрема, L-АКК – відкриває нові перспективи у розширенні адаптаційно-компенсаторних можливостей мозку, подовженні періоду творчої та соціальної активності та, у широкому сенсі, «відтермінуванні» процесів старіння мозку та термінів маніфестації вікової патології. Перехресний протекторний вплив комбінованих нейрогеропротекторів на серцево-судинну, травну, ендокринну, імунну системи покращує стресостійкість, зменшує витрати на лікування і сприяє збільшенню не тільки тривалості життя, а й його якості.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

- Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения / В. Н. Анисимов. – К. : Наука, 2003. – 467 с.
- Барабой В.А. Фитоантиоксиданты / В. А. Барабой. – К. : Книга-плюс, 2006. – 461 с.
- Березин А.Е. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии кардиоваскулярных заболеваний: перспективы фармакологической коррекции донаторами оксида азота / А. Е. Березин // Укр. Мед. Часопис. – 2015. – № 5. – С. 50–55.
- Бурчинский С. Г. Нейропротекторная фармакотерапия в гериатрии: защита от чего и для чего / С. Г. Бурчинский // Здоров'я України. – 2006. – № 8. – С. 42–43.
- Бурчинский С. Г. Холинергическая фармакотерапия болезни Альцгеймера / С. Г. Бурчинский // НейроNews. – 2008. – № 3. – С. 20–23.
- Виничук С.М. Применение нового отечественного препарата Корвитин в лечении острого ишемического инсульта / С. М. Виничук // Практ. Ангіол. – 2010. – № 4. – С. 12–19.
- Калашников В. И. Диагностика и коррекция эндотелиальной дисфункции у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией / В. И. Калашников // Здоров'я України. – 2017. – № 2. – С. 27–28.
- Пархоменко А. Н. Новые возможности в лечении больных с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST: Корвитин для инъекций / А. Н. Пархоменко, С. Н. Кожухов // Укр. Мед. Часопис. – 2004. – № 2(40), III–IV. – С. 33–37.
- Свиридова Н. К. Почему карнитиновая недостаточность актуальна сегодня в лечении больных с неврологическими заболеваниями? / Н. К. Свиридова // Східно-Європ. Неврол. Журн. – 2015. – № 1. – С. 33–38.
- Старение мозга / Под ред. В. В. Фролькиса. – Л. : Наука, 1991. – 277 с.
- Товажнянская Е. Л. Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы и пути ее решения / Е. Л. Товажнянская // Журн. Неврол. им. Н. Б. Маньковского. – 2016. – № 3 – С. 17–21.
- Трещинская М. А. Теоретические и практические аспекты применения L-аргинина с целью профилактики цереброваскулярной патологии / М. А. Трещинская // Укр. Мед. Часопис. – 2011. – № 5. – С. 97–109.
- Федотова А. В. Применение L-карнитина у больных с хронической ишемией головного мозга / А. В. Федотова, О. П. Миронова, А. И. Федин // Журн. Неврол. Психиатр. – 2013. – Т. 113, № 5. – С. 48–53.
- Фролькис В. В. Старение и возрастная патология // Журнал АМН України. – 1995. – Т. 1, № 1. – С. 15–25.
- The present and future of pharmacotherapy of Alzheimer's disease: a comprehensive review / A. Anand, A. A. Patience, N. Sharma [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2017. – Vol. 815. – P. 364–375.
- Ariens M.T. Geroprotection as a biochemical intervention? / M. T. Ariens // Med. Psychol. Probl. Family Pract. – 2016. – Vol. 6. – P. 132–144.
- Barton J. Aging and cells: brain activity, senescence and genome / J. Barton, A. Gilbert, D. Liu // Gerontol. Today. – 2018. – Vol. 14. – P. 49–82.
- Boots A. W. Health effect of quercetin: from antioxidant to nutraceutical / A.W. Boots, G.R. Haenen, A. Bast // Eur. J. Pharmacol. – 2008. – Vol. 585. – P. 325–337.
- Cherniack E.P. The potential influence of plant polyphenols on the aging process / E. P. Cherniack // Forsch. Komplementmed. – 2010. – Vol. 17. – P. 181–187.
- Cooke J. P. The endothelium: a new target for therapy / J. P. Cooke // Vasc. Med. – 2000. – Vol. 5. – P. 49–53.
- Deglycosylation is a key step in biotransformation and lifespan effects of quercetin-3-O-glucoside in *Caenorhabditis elegans* / M. Duenas, F. Surco-Laos, S. Gonzalez-Manzano [et al.] // Pharmacol. Res. – 2013. – Vol. 76. – P. 41–48.
- Gecele M. Acetyl-L-carnitine in aged subjects with major depression: clinical efficacy and the effects on the circadian rhythm of cortisol / M. Gecele, A. Francesetti, A. Mehizzi // Dementia. – 1991. – Vol. 2. – P. 333–337.
- Gormaz J. G. Cardiovascular disease: a target for the pharmacological effects of quercetin / J. G. Gormaz, S. Quintremil, R. Rodrigo // Curr. Top. Med. Chem. – 2015. – Vol. 15. – P. 1735–1742.
- Diagnosis and treatment of endothelial dysfunction in cardiovascular disease / Y. Hirata, D. Nagata, E. Suzuki [et al.] // Int. Heart. J. – 2010. – Vol. 51. – P. 1–6.
- Kirkland J.L. The clinical potential of senolytic drugs / J. L. Kirkland // J. Amer. Geriatr. Soc. – 2017. – Vol. 65. – P. 2297–2301.
- Lolic M. M. Neuroprotective effects of acetyl-L-carnitine after stroke in rats / M. M. Lolic, G. Fiscum, R. E. Rosenthal // Ann. Emerg. Med. – 1997. – Vol. 29. – P. 758–765.
- L-carnitine treatment reduced severity of physical and mental fatigue and increases cognitive functions in centenarians: a randomized and controlled clinical trial / M. Malaguarnera, L. Cammalleri, M. P. Gargante [et al.] // Amer. J. Clin. Nutr. – 2007. – Vol. 86. – P. 1738–1744.
- Middleton E. Jr. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer / E. Jr. Middleton, C. Kandaswami, T. C. Theoharides // Pharmacol. Rev. – 2000. – Vol. 52. – P. 673–751.
- Nalecz K. A. Carnitine – a known compound, a novel function in neural cells / K. A. Nalecz, M. J. Nalecz // Acta Neurobiol. Exp. – 1996. – Vol. 56. – P. 597–609.
- Levocarnitine administration in elderly subjects with rapid muscle fatigue / G. Pistone, A. Marino, C. Leotta [et al.] // Drugs Aging. – 2003. – Vol. 20. – P. 761–767.
- Rodier F. Four faces of cellular senescence / F. Rodier, J. Campisi // J. Cell. Biol. – 2011. – Vol. 192. – P. 547–556.
- Novel protein kinase signaling systems regulating lifespan identified by small molecule library screening using *Drosophila* / S. R. Spindler, R. Li, J. M. Dhahbi [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7. – P. e29782. – DOI: 10.1371/journal.pone.0029782.
- Umans J. G. Nitric oxide in the regulation of blood flow and arterial pressure / J. G. Umans, R. Levi // Ann. Rev. Physiol. – 1995. – Vol. 57. – P. 771–790.
- Virmani A. Role of carnitine esters in brain neuropathology / A. Virmani, Z. Biniendia // Mol. Aspects Med. – 2004. – Vol. 25. – P. 533–549.
- The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs / Y. Zhu, T. Tchkonja, T. Pirtskhalava [et al.] // Aging Cell. – 2015. – Vol. 14. – P. 644–658.

Резюме

Нейрогеропротекция в неврологической практике: новые возможности

С. Г. Бурчинский¹, Н. А. Калиниченко²

¹ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев, Украина

²КНП «Центр первичной медико-санитарной помощи №10», Запорожье, Украина

Статья посвящена вопросам эффективной фармакотерапии нейродегенеративной и сосудистой патологии ЦНС, возможной благодаря адекватному воздействию на фундаментальные механизмы старения мозга. Комплексный всесторонний учет упомянутых механизмов позволяет обоснованно подойти к проблеме оптимизации нейрогеропротекции и выбору конкретного лекарственного средства. На сегодняшний день наиболее перспективными нейрогеропротекторами являются кверцетин, L-карнитин и L-аргинин. Рациональной комбинацией всех трех упомянутых компонентов является отечественный препарат – L-AKK, не имеющий аналогов на фармацевтическом рынке.

Применение комбинированных нейрогеропротекторов, в частности L-AKK, открывает новые перспективы в расширении адаптационно-компенсаторных возможностей мозга, замедлении процессов его старения и манифестации возрастной патологии, способствует увеличению продолжительности и качества жизни, формированию стрессоустойчивости и снижает затраты на лечение.

Ключевые слова: нейропротекция, геропротекция, кверцетин, L-карнитин, L-аргинин, L-AKK

Summary

Neurogeroprotection in neurological practice: new possibilities

S. G. Burchinsky¹, M. A. Kalinichenko²

¹DF Chebotaryov Institute of Gerontology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Primary Health Care Center № 10, Zaporizhia, Ukraine

The article is devoted to the issues of effective pharmacotherapy of neurodegenerative and vascular pathology of the CNS, which is possible due to the adequate impact on the fundamental mechanisms of brain aging. Comprehensive, comprehensive consideration of the mentioned mechanisms allows to reasonably approach the problem of optimization of neuroheroprotection and choice of a specific drug. Today, the most promising neuroheroprotectors are quercetin, L-carnitine and L-arginine. A rational combination of all three mentioned components is a domestic drug - L-ACC, which has no analogues in the pharmaceutical market.

The use of combined neurogeroprotectors, in particular L-ACC, opens up new prospects for expanding the adaptive-compensatory capabilities of the brain, slowing down its aging processes and the manifestation of age-related pathology, helps to increase the duration and quality of life, the formation of stress resistance and reduces the cost of treatment.

Key words: neuroprotection, geroprotection, quercetin, L-carnitine, L-arginine, L-ACC