

## Сравнительная характеристика ферментативной антиоксидантной защиты у больных с мягким когнитивным снижением и депрессией позднего возраста. Возможна ли терапевтическая коррекция?

Залуцкая Н.М., Юшин К.В., Шедрина Л.В., Бельцева Ю.А., Дубинина Е.Е., Незнанов Н.Г.  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии  
имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Резюме.** Свободно-радикальные процессы, степень их интенсификации являются одним из ведущих патогенетических факторов в развитии многих болезней в старческом возрасте. Цель настоящей работы состояла в выявлении степени выраженности ОС у пациентов с мягким когнитивным снижением (предположительно болезнь Альцгеймера), с мягким когнитивным снижением сосудистой этиологии, у лиц, страдающих депрессивным расстройством в сравнении с контрольной группой того же возраста. Обнаружена особая уязвимость глутатионовой системы у больных всех обследованных групп, в особенности, у лиц, страдающих депрессией, по сравнению со здоровыми пожилыми людьми. Выявлено снижение активности глутатионпероксидазы, достоверно более выраженное у обследованных пациентов с поздней депрессией. Полученные нами данные согласуются с существующим в современной науке положении о роли ОС как ключевого звена в патогенезе депрессивных состояний

**Ключевые слова:** мягкое когнитивное снижение, депрессия позднего возраста, окислительный стресс, антиоксидантная защита, глутатионпероксидаза, ницерголин

### Comparative characteristics of enzymatic antioxidant protection in patients with mild cognitive decline and late-onset depression. Is a therapeutic correction possible?

Zalutskaya N.M., Ushin K.V., Shedrina L.V., Beltceva I.A., Dubinina E.E., Neznanov N.G.  
V.M. Bekhterev National Medical Research Psychiatry and Neurology Center, St-Petersburg

**Summary.** Free radical processes, the degree of their intensification are one of the main pathogenetic factors in the development of many diseases in old age. The purpose of this study was to identify the severity of OS in patients with mild cognitive decline (presumably Alzheimer's disease), with mild cognitive decline in vascular etiology, in persons suffering from a depressive disorder compared to a control group of the same age. A special vulnerability of the glutathione system was found in patients of all the examined groups, in particular, in people with depression, in comparison with healthy elderly people. A decrease in the activity of glutathione peroxidase, significantly more pronounced in the examined patients with late depression, was revealed. The data obtained agree with the IDEA existing in modern science on the role of OS as a key element in the pathogenesis of depressive states.

**Key words:** mild cognitive decline, late age depression, oxidative stress, antioxidant protection, glutathione peroxidase, nicergoline

Известно, что свободно-радикальные процессы, степень их интенсификации являются одним из ведущих патогенетических факторов в развитии многих болезней в старческом возрасте. Окислительный стресс (ОС) сопровождается процессами старения организма и развитие различных нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера (АБ), сосудистая деменция, депрессия и другие, что было показано в проведенных нами исследованиях и отражено в многочисленных данных исследований [2, 15, 31, 6].

Активные формы кислорода (АФК) являются нормальными метаболитами обменных процессов в организме и выполняют определенную физиологическую роль в функционировании клетки. Вместе с тем, при определенных состояниях, сопряженных с интенсивной генерацией, АФК обнаруживают способность вступать в химические реак-

ции, следствием которых становится разрушение клеточных структур и токсическая окислительная деструкция биомолекул: тканей, белков, липидов, углеводов и нуклеиновых кислот [10, 5].

Исходя из высокой реакционной способности АФК, их содержание в клетках должно поддерживаться на определенном уровне, необходимом для обеспечения жизненно важных метаболических процессов в клетке. Это осуществляется за счет функционирования ферментативной и неферментативной антиоксидантной защитной системы (АОС) [3, 25]. Ключевым ферментом антиоксидантной защиты (АОЗ) является супероксиддисмутаза (СОД) (супероксид-оксидоредуктаза, КФ 1.15.1.1), так как при ее участии прерывается цепь свободно-радикальных процессов еще в начале своего зарождения на стадии одноэлектронного восстановления кислорода с образованием супероксидного анион-радикала [3, 25, 36].

Конечным продуктом ферментативной реакции является один из компонентов АФК — перекись водорода ( $H_2O_2$ ), которая подвергается распаду с участием ферментов-антиоксидантов каталазы и глутатионпероксидазы (ГПО) (КФ 1.11.1.9). ГПО, используя восстановленную форму глутатиона в качестве субстрата, эффективно расщепляет не только перекись водорода, но и органические гидроперекисные соединения, включая гидроперекиси полиненасыщенных жирных кислот [1, 41]. Активность ГПО зависит от концентрации восстановленной формы глутатиона. Восстановление образующегося окисленного глутатиона осуществляется за счет работы фермента глутатионредуктазы (ГР) (КФ 1.6.4.2) — цитоплазматического белка, распределенного в тканях, подобно ГПО [1, 42, 10].

Активность и стабильность ключевых ферментов АОЗ взаимосвязаны. Три основных фермента — СОД, каталаза, ГПО — инактивируются одним из продуктов их ферментативной реакции [42]. Согласованные действия этих ферментов являются необходимыми для защиты их от непосредственного инактивирующего действия образующихся АФК [27]. Так, СОД, разрушая  $O_2^-$ , защищает каталазу от его инактивирующего действия, при этом снижается вероятность восстановления  $Fe^{3+}$  и возможность образования ОН, который служит прооксидантом перекисного окисления липидов (ПОЛ) [50]. В то же время, продукты ПОЛ являются потенциальными ингибиторами глутатионпероксидазы [17]. Каталаза и глутатионпероксидаза предохраняют СОД от инактивации, устраняя  $H_2O_2$ . Поэтому только при условии сохранения активности и стабильности всех своих компонентов ферментативная антиоксидантная защита (АОЗ) способна обеспечить эффективную защиту организма от токсических форм активированного кислорода.

Степень выраженности патологических процессов при старении организма зависит от способности его поддерживать сбалансированное соотношение между про- и антиоксидантной системами, своевременной мобилизации АОЗ и сохранения оптимального соотношения между ферментативными и неферментативными компонентами АОС. Снижение активности ферментов-антиоксидантов приводит к возрастанию роли неферментативных компонентов, что может сопровождаться дополнительным образованием радикальных продуктов.

Ранее нами было проведено сравнительное исследование показателей окислительного стресса у пожилых пациентов, страдающих начальными стадиями деменции при болезни Альцгеймера, сосудистой деменции и депрессией. В этих группах больных были обнаружены нарушения метаболических процессов, имеющие общие закономерности для состояния ОС [11]. Цель настоящей работы состояла в выявлении степени выраженности ОС у этих же категорий пациентов в сравнении с контрольной группой того же возраста. В качестве критерия оценки были выбраны показате-

ли активности ключевых ферментов АОЗ — СОД, ГПО и ГР и их соотношение между собой.

### Материалы и методы исследования

В исследование были включены 126 пациентов, обратившихся за стационарной или амбулаторной помощью в отделение гериатрической психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ. Нами были проанализированы анамнестические данные, проведено клиническое обследование лиц, вошедших в исследование, выполнена скрининговая оценка когнитивных функций посредством краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) [24], батарея лобной дисфункции (FAB) [21]. Для уточнения диагноза всем испытуемым было выполнено МРТ головного мозга.

Основную группу исследования составили лица с мягким когнитивным снижением (МСИ БА) (предположительно болезнь Альцгеймера) (42 человека), в первую группу сравнения были включены пациенты с мягким когнитивным снижением сосудистой этиологии (МСИ СД) (45 человек), во вторую группу — были лица, страдающие депрессивным расстройством (ДР) позднего возраста, не обнаруживающие признаков когнитивных нарушений (27 пациентов). Контрольную группу составили практически здоровые люди пожилого возраста (12 человек). Средний возраст лиц основной группы составил  $66,8 \pm 7,7$  лет, испытуемых из первой группы сравнения —  $0,9 \pm 8,2$  лет, пациентов с депрессией без когнитивных нарушений  $66,8 \pm 7,8$  лет, лиц, составивших группу контроля, равнялся  $65,5 \pm 7,6$  лет. Группы по данному показателю достоверно не различались.

Забор крови у обследуемых больных осуществляли из вены в утреннее время, натощак. В качестве антикоагулянта использовали гепарин.

Активность фермента СОД в лизатах эритроцитов крови оценивали по степени торможения супероксиддисмутазой восстановления бесцветных тетразолиевых солей супероксидныманион-радикалом, при котором происходит их превращение в окрашенное соединение (формазан). Максимум поглощения формазана в спектральном диапазоне регистрируется при 405 нм. СОД активность измеряли по степени ингибирования этой реакции с учетом того, что 1 единица СОД — вызывает 50% ингибирования развития окрашивания при данных условиях проведения метода. Активность фермента выражали в условных единицах либо на 1 мл эритроцитарной взвеси, либо на 1 г Hb.

В основе метода определения активности ГР лежит ее способность восстанавливать в присутствии НАДФ-Н-окисленную форму глутатиона в восстановленную. Активность фермента рассчитывали по степени увеличения в среде инкубации количества восстановленного глутатиона. Реакцию регистрировали при поглощении 340 нм. Ферментативную активность ГР определяли в цельной плазме крови и лизате эритроцитов, которые разбавляли в 20 раз и выражали в условных

единицах Е/мл эритроцитарной смеси или сыворотки и Е/гНб.

Активность ГПО определяли в присутствии ГР, которая катализирует восстановление глутатиона в присутствии куминового гидроксида и НАДФ-Н. Об активности фермента судили по снижению поглощения при 340 нм. Активность фермента выражали в МЕ/мл эритроцитарной смеси или МЕ/г Нб.

### Результаты

Результаты сравнительной оценки показателей скрининговой оценки состояния когнитивных функций обследованных групп представлены в табл.1.

Как следует из табл.1, показатели лих, вошедших в группу контроля, оказались достоверно более высокими, чем параметры пациентов, составивших основную группу и обе группы сравнения. Лица, вошедшие в группу «депрессивное расстройство», обнаружили достоверно более высокие значения по шкалам MMSE и FAB по сравнению с пациентами основной и первой группы сравнения.

При сравнительном анализе показателей активности СОД, рассчитанных на 1 г Нб, нами не было выявлено статистически достоверных различий в эритроцитарном лизате крови всех обследованных групп больных в сравнении с контрольной (табл. 2)

В то же время активность СОД, рассчитанная на мл эритроцитарной смеси, была статистически достоверно ниже в группе депрессивных больных по сравнению с контрольной группой (табл.3)

Наиболее значимые различия были выявлены при исследовании активности ГПО. Так, при расчете активности ГПО на 1 мл эритроцитарной смеси отмечается статистически достоверное снижение активности фермента у больных, страдаю-

щих депрессией, в сравнении с результатами контрольной группы.

При сравнительном анализе активности ГПО внутри групп обращают на себя внимание наиболее выраженные различия ферментативной активности у депрессивных больных по сравнению с 1, 2и контрольной группами, которые являются статистически значимыми как при расчете на 1 мл эритроцитарной взвеси, так и на 1 г Нб.

Известно, что субстратом ГПО является восстановленный глутатион, образование которого катализируется за счет ГР. Однако на фоне снижения активности ГПО нами не отмечалось статистически достоверных изменений стороны активности ГР как в эритроцитах, так и в плазме. Следует отметить более высокие абсолютные цифры активности фермента в эритроцитарном гемолизате в группе депрессивных больных по сравнению с контрольной группой, но эти изменения не являются статистически достоверными.

С целью выявления степени нарушения ферментативной глутатионовой системы у обследованных нами больных нами было проанализировано соотношение между активностью ГПО и ГР в эритроцитарном гемолизате. Установлено, что у пациентов с депрессией показатель соотношения активностей ГПО/ГР был статистически достоверно более низким не только по сравнению с контрольной группой, но и в сравнении с больными других обследованных групп (группами МСИ БА и МСИ СД).

### Обсуждение

Проведенные нами исследования позволили на основании анализа активности ключевых ферментов АОЗ крови пациентов с мягким когнитивным снижением (МСИ БА) (предположительно болезнь Альцгеймера), с мягким когнитивным снижением сосудистой этиологии (МСИ СД) и страдающих депрессивным расстройством (ДР) позднего возраста

**Таблица 1. Показатели психометрических шкал обследованных лиц**

Шкала	МСИ БА	МСИ СД	Депрессивное расстройство	Группа контроля
MMSE	23,7 ± 3,0	25,4 ± 2,8	28,0 ± 1,8*	29,0±1,2**
Батарея лобной дисфункции	13,1 ± 2,7	14,0 ± 2,6	16,2 ± 1,6*	18,0±2,6**

\*— достоверные различия между показателями группы МСИ БА и группы «депрессивное расстройство» (p<0.05) и МСИ СД и группы «депрессивное расстройство» (p<0.05)

\*\*— достоверные различия между показателями группы контроля и всех исследуемых групп (p<0.05)

**Таблица 2. Значения показателя СОД в различных группах пациентов и контрольной группе**

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
	M±m	M±m	M±m	M±m
	(n=42)	(n=45)	(n=27)	(n=12)
СОД . Е/мл	182,27±4,19	183,18±5,05	172,63±7	197,92±7,26
СОД /Ед/г Нб	1402,22±39,8	1341,42±33,49	1330,02±69,48	1420,38±44,04

**Таблица 3. Уровень статистической значимости различий активности супероксиддисмутазы в расчете на 1 мл эритроцитарной смеси и на 1 г Hb между отдельными группами больных**

Показатель	$p_{1,2}(t)$	$p_{1,3}(t)$	$p_{1,4}(t)$	$p_{2,3}(t)$	$p_{2,4}(t)$	$p_{3,4}(t)$
СОД Е/ml	0,892	0,213	0,063	0,23	0,143	<u>0,023</u>
СОД /Ед/г Hb	0,243	0,336	0,8	0,868	0,228	0,347

**Таблица 4. Значения показателей ГР, ГПО, ГПО/ГР в эритроцитах крови обследованных больных и контрольной группы**

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
	(n=16)	(n=29)	(n=12)	(n=12)
	M±m	M±m	M±m	M±m
ГПО Е/гHb	51,68±2,53	49,78±2,38	38,68±4,28	54,15±1,53
ГПО Е/мл	6913,61±334,48	6853,53±353,12	5343,67±582,34	7534,99±226,51
ГР Е/г Hb	6,5±0,51	6,42±0,49	7,29±0,34	6,14±0,5
ГР Е/мл	871,04±72,76	885,02±69,11	1016,3±60,11	859,6±76,9
ГПО/ГР (Е/мл)	8,69±0,72	8,86±0,74	5,33±0,57	9,68±19,68
ГПО/ГР (/гHb)	8,69±0,72	8,86±0,74	5,33±0,57	9,68±1

**Таблица 5. Уровень статистической значимости различий в активности исследуемых ферментов между группами больных и здоровых людей в расчете на 1 мл эритроцитарной смеси и/или на 1 г Hb**

Показатель	$p_{1,2}(t)$	$p_{1,3}(t)$	$p_{1,4}(t)$	$p_{2,3}(t)$	$p_{2,4}(t)$	$p_{3,4}(t)$
ГПО/гHb	0,611	<b>0,01</b>	0,449	<b>0,021</b>	0,262	<b>0,003</b>
ГПО Е/мл	0,912	<b>0,02</b>	0,164	<b>0,029</b>	0,24	<b>0,002</b>
ГР в эритроцитах Е/г Hb	0,917	0,238	0,629	0,283	0,744	0,069
ГР в эритроцитах Е/мл	0,897	0,154	0,916	0,259	0,831	0,123
ГР в плазме Е/л	0,502	0,19	0,194	0,593	0,588	0,984
ГПО/ГР (/гHb)	0,878	<b>0,002</b>	0,417	<b>0,006</b>	0,542	<b>0,001</b>
ГПО/ГР (Е/мл)	0,878	<b>0,002</b>	0,417	<b>0,006</b>	0,542	<b>0,001</b>

та выявить в разной степени нарушения со стороны ферментативной АОЗ, что является одним из показателей состояния ОС.

Известно, что ОС связывают с функционированием АОС и прооксидантной систем (ПОС). В норме поддерживается сбалансированное соотношение этих систем, которое нарушается в процессе старения организма и при различных патологических состояниях. В организме в результате окислительно-восстановительных реакций постоянно происходит генерация активных форм кислорода (АФК), которые обладают высокой реакционной способностью, вызывая, в частности, окислительную модификацию биополимеров: белков, липидов, нуклеиновых кислот, углеводов [20]. С другой стороны, в организме существуют защитные механизмы для противодействия влиянию свободнорадикальным соединениям, что обеспечивает поддержание уровня АФК в организме, как правило, на низком, но измеримом уровне в пределах узкого диапазона. Это осуществляется

за счет регуляции баланса между уровнем синтеза и скоростью утилизации различных антиоксидантов [44].

Нарушение соотношения ферментативных компонентов АОЗ может приводить к дополнительной генерации АФК и являться одним из проявлений ОС при патологических состояниях, в том числе, и нейропсихических нарушениях [41]. В физиологических концентрациях АФК участвуют в работе регуляторных систем, которые обеспечивают функциональную активность клеток и их жизнедеятельность [5, 39].

Следует отметить, что до настоящего времени нет однозначного ответа на вопрос, служит ли окислительный стресс каузальным фактором заболеваний или, напротив, является их следствием [35, 19]. Понимание этих сложных причинно-следственных связей позволило бы, несомненно, решить многие диагностические и терапевтические проблемы.

Особенно высокой чувствительностью к окислительному повреждению обладают ткани головного мозга, что обусловлено его биохимическими, физиологическими и анатомическими особенностями [23]. В стареющем мозге и при нейродегенеративных заболеваниях обнаруживаются нарушения функции механизмов антиоксидантной защиты, что повышает уязвимость мозга к окислительному повреждению. Старение сопровождается изменениями в составе жирных кислот мембран клеток, а именно, снижением уровня полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и увеличением количества мононасыщенных жирных кислот. Наконец, в ряде исследований выявлена интенсификация процессов окисления белков мозговой ткани [26].

Проведенный нами анализ ключевых ферментов АОЗ у лиц с мягким когнитивным снижением (возможна болезнь Альцгеймера и возможная сосудистая деменция), а также у пациентов с депрессией позднего возраста позволил обнаружить особую уязвимость глутатионовой системы у больных всех обследованных групп, в особенности, у лиц, страдающих депрессией, по сравнению со здоровыми пожилыми людьми. Выявленное нами снижение активности ГПО сопряжено со снижением распада перекисных соединений и, в первую очередь, пероксидов липидов. Особенно показательны эти изменения у пациентов, страдающих депрессией позднего возраста.

Лимитирующим фактором в ферментативной реакции ГПО является концентрация восстановленного глутатиона, образование которого наблюдается по ходу глутатионредуктазной реакции. Однако нами не было выявлено никаких статистически значимых изменений со стороны ГР ни между сравниваемыми группами больных, ни при сопоставлении показателей с данными обследования здоровых лиц. Отмечается незначительное повышение активности ГР в 3-й группе исследуемых больных. Проведенный нами дополнительно анализ соотношения ГПО/ГР позволил прийти к следующим выводам. Во-первых, отсутствие снижения активности ГР в эритроцитах и показателя ГПО/ГР является свидетельством того, что низкая активность ГПО не связана с дефицитом ее субстрата — восстановленного глутатиона, особенно в 3-ей группе. Во-вторых, отсутствие изменений со стороны ГР на фоне ОС можно рассматривать как своего рода компенсаторную реакцию, направленную на повышение концентрации неферментативных компонентов АОЗ — восстановленного глутатиона. Косвенным подтверждением этого предположения является обнаруженное повышение дисмутации супероксидного анион-радикала у больных с АБ, выявленное нами ранее [11, 4]. В данном случае повышение активности СОД, скорее всего, может быть связано с двумя факторами. Во-первых — в обследовании были включены больные на разных стадиях болезни Альцгеймера, во-вторых — использовали другой метод оценки дисмутации анионного радикала — кверцитиновый. Метод предусматривает

определение не только активности СОД (в цельной крови), но и дисмутацию супероксид-анион-радикала за счет неферментативных компонентов АОЗ, к которым относятся тиоловые соединения и, в частности, восстановленный глутатион. При использовании специфической ксантинооксидазной реакции для генерации  $O_2^-$  в данной работе мы фактически определяли активность специфической ферментативной СОД, которая была одинаковой у всех обследованных больных.

Однако последнее предположение опровергается нашими предыдущими исследованиями, где было показано снижение общего тиолового статуса крови во всех экспериментальных группах больных. Возможно, в данном случае мы наблюдаем активное использование восстановленного глутатиона в качестве «ловушки» с образованием токсических тиольных радикалов за счет взаимодействия с пероксильными и тиилпероксильными радикалами, что усугубляет состояние ОС у больных [12], что особенно характерно для больных с депрессией.

Таким образом, наиболее выраженные изменения со стороны АОЗ и, в первую очередь, глутатионовой системы, нарушение их сбалансированности усугубляет состояние ОС у обследованных больных, что особенно выражено у пациентов с депрессией позднего возраста. Полученные нами данные согласуются с существующим в современной науке положением о роли ОС как ключевого звена в патогенезе депрессивных состояний [34, 7].

Следует отметить, что вне зависимости от первопричинности связи между окислительным стрессом и заболеванием, применение препаратов, обладающих способностью тем или иным способом снижать выраженность свободнорадикальных реакций на фоне снижения активности естественных систем антиоксидантной защиты представляется вполне патогенетически обоснованным. В течение последних 20 лет были проведены многочисленные исследования эффективности фармакологических средств, применяющихся с целью снижения интенсивности окислительного повреждения. Положительный эффект антиоксидантов редко ставится под сомнение. В экспериментальных условиях установлено, что использование антиоксидантов может замедлить скорость когнитивного снижения и уменьшить степень выраженности поведенческих симптомов, связанных с когнитивной дисфункцией. Антиоксиданты подавляют или минимизируют продукцию активных форм кислорода, связывают ионы металлов, принимающих участие в процессах перевода малоактивных форм кислорода в более активные, обладающие большим токсическим потенциалом, и восстанавливают повреждения тканей-мишеней [32]. Большинство современных клинических подходов, направленных на коррекцию оксидативного стресса, предполагают блокирование образования активных форм кислорода, утилизацию существующих АФК или аугментацию эндогенных антиоксидантов. Вполне вероятно, что наиболее эффек-

тивные терапевтические стратегии должны включать в себя комбинацию методов лечения, нацеленных на несколько шагов в каскаде окислительного стресса [37].

Следует отметить, что антиоксидантом считается любая молекула, способная предотвращать и / или избегать окисления другой молекулы посредством взаимодействия и стабилизации окислителей; превращая их в более стабильные молекулы с низкой реакционной способностью [31]. Подобного рода свойства подтверждены и у молекулы ницерголина. Так, в исследовании свойств этого лекарственного препарата, широко применяющегося при цереброваскулярных заболеваниях и возрастном когнитивном снижении, в отношении антиоксидантных свойств и его влияния на нейротрофины, синтезирующие свободные радикалы, было установлено, что, хотя ницерголин не оказывает влияния на продукцию супероксидов, он достоверно ингибирует секрецию из стимулированных нейтрофилов. Эти данные позволяют говорить только о нем как об антиоксиданте, который ингибирует не только перекисное окисление липидов, но и образование свободных радикалов. Эти свойства ницерголина могут быть использованы при терапии цереброваскулярных и нейродегенеративных расстройств, при которых окислительный стресс может играть патогенетическую роль [47].

Кроме того, были исследованы антиоксидантные эффекты двух метаболитов ницерголина — 10-альфа-метокси-9,10-дигидролисергола (MDL) и 1-метил-10-альфа-метокси-9,10-дигидролисергола (MMDL) — при хроническом применении галоперидола крыс [51]. Галоперидол вызывает значительное снижение содержания глутатиона (GSH) в отдельных областях мозга и в печени. Длительное введение MDL, MMDL или ницерголина препятствовало снижению концентрации GSH, вызванного галоперидолом. Кроме того, введение MDL, MMDL или ницерголина приводило к подавлению перекисного окисления липидов в коре и полосатом теле, что свидетельствует о том, что 10-альфа-метокси-9,10-дигидролисергол, 1-метил-10-альфа-метокси-9,10-дигидролисергол и ницерголин обладают антиоксидантной активностью, препятствуя не только истощению глутатиона, но и перекисному окислению липидов. Эти данные позволили авторам сделать вывод о целесообразности применения ницерголина для терапии нейролептических побочных эффектов галоперидола.

Ницерголин, нашедший широкое применение в клинической практике с 70-х годов прошлого столетия, представляет собой производное алкалоида спорыньи. Являясь антагонистом альфа-1-адренорецепторов [16, 14], он индуцирует расширение кровеносных сосудов и ускорение артериального кровотока. Кроме эрголинового ядра, содержит бромзамещенный остаток никотиновой кислоты, что обеспечивает его периферические вазодилатирующие эффекты [38]. Кроме того, оказывает влияние на активность холинергических и

катехоламиновых нейротрансмиттеров, регулирующих, в том числе, познавательные функции, ингибирует агрегацию тромбоцитов [43]; повышает метаболическую активность, что, в свою очередь, увеличивает утилизацию кислорода и глюкозы [33]; активизирует обменные процессы нервной ткани, и кроме того, обнаруживает антиоксидантные свойства [46, 18, 48, 47].

Ницерголин (сермион) обладает вазоактивными, ноотропными, полинейромедиаторными, нейропротекторными, метаболическими и антиагрегантными свойствами [9]. Показаниями к его применению являются острые и хронические церебральные метаболические и сосудистые нарушения (вследствие атеросклероза, артериальной гипертензии, тромбоза или эмболии сосудов головного мозга, в т.ч. острое транзиторное нарушение мозгового кровообращения, сосудистая деменция и головная боль, вызванная вазоспазмом); острые и хронические периферические метаболические и сосудистые нарушения (органические и функциональные артериопатии конечностей, болезнь Рейно, синдромы, обусловленные нарушением периферического кровотока) [52].

Проведенный Fioravanti M, Flicker L (2001) метаанализ 11 двойных слепых, плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований продемонстрировал изменение степени выраженности симптомов у пожилых пациентов с деменцией легкой и умеренной степени, принимавших ницерголин в дозе по 30-60 мг/день на протяжении временного промежутка от 1 месяца до 2 лет [22]. Установлено, что применение ницерголина оказывает положительное влияние на когнитивные способности и поведение больных, что подтверждалось данными шкалы CGI [29], причем, результаты были сравнимыми во всех проанализированных исследованиях. Хотя терапевтический эффект ницерголина был обнаружен уже после 2 месяцев его приема, однако достоверная разница выраженности поведенческих симптомов, измеренная посредством SCAG [44], наблюдалась после 6 или 12 месяцев его применения. Оценка состояния когнитивных функций посредством MMSE говорит о наличии преимуществ ницерголина в отношении улучшения когнитивных функций по сравнению с препаратом сравнения через 6 и 12 месяцев его применения (на основе одного исследования по каждому временному интервалу).

Депрессия является частым и значимым постинсультным осложнением, которое может оказывать негативное влияние на функциональное восстановление и выживание пациентов [8, 40]. Несмотря на небольшое количество проведенных исследований, предметом которых становилась эффективность ницерголина при депрессии, существуют некоторые данные, подтверждающие его положительные эффекты в терапии депрессии васкулярного происхождения, развившейся вследствие инсульта [13]. В исследовании с участием шести пациентов с незначительной постинсультной депрессией было показано, что применение

ницерголина в дозе 5 мг три раза в день приводит к существенному регрессу депрессивных симптомов. При оценке необходимости приема психотропных препаратов (антипсихотических, анксиолитиков, гипнотиков и антидепрессантов) у пациентов с деменцией, которые в ходе исследования принимали либо ницерголин, либо плацебо, частота приема психотропных препаратов по прошествии 6 месяцев осталась неизменной в группе плацебо, однако сократилась с 21 до 12% в группе ницерголина [28]. Остается не вполне ясным, является ли данный эффект ницерголина прямым или же он связан с положительным влиянием препарата на когнитивные способности или соматические симптомы.

Следует отметить, что потенциал клинического применения ницерголина обусловлен его многофакторным фармакологически профилем, как модулятора обмена нейротрансмиттеров, антаго-

ниста альфа-адренорецепторов, ингибитора агрегации тромбоцитов, стимулятора энергетического обмена и антиоксиданта, что позволяет говорить о многообразии его биологических и клинических эффектов, реализуемых на разных и, вероятно, взаимодействующих уровнях. Полученные в экспериментальных условиях данные о способности ницерголина ингибировать перекисное окисление липидов [49] позволяют говорить о целесообразности его применения у пациентов с депрессией позднего возраста и мягким когнитивным снижением, у которых в ходе проведенного нами исследования установлено выраженное снижение распада перекисных соединений. Вместе с тем, требуется проведение дополнительных исследований динамики показателей окислительного стресса на фоне терапии ницерголином для определения терапевтической тактики его применения.

### Литература

1. Бондарь Т.Н., Ланкин В.З., Антоновский В.Л. Восстановление органических гидроперекисей глутатионпероксидазой и глутатион-S-трансферазой: влияние структуры субстрата. Докл. АН СССР. — 1989. — Т. 304. — С. 217-220.
2. Гуляева Н.В., Ерин А.Н. Роль свободнорадикальных процессов в развитии нейродегенеративных заболеваний (болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера). — Нейрохимия. — 1995. — Т.12. — С. 3-15.
3. Дубинина Е.Е. Биологическая роль супероксидного анион-радикала и супероксиддисмутазы в тканях организма. — Успехи совр. биологии. — 1989. — Т.108. — №4. — С. 3-18.
4. Дубинина Е.Е., Ковругина С.В., Коновалов П.В. Показатели окислительного стресса при нейродегенеративных заболеваниях (сосудистая деменция, болезнь Альцгеймера). — Успехи геронтологии. — 2007. — Т.20. — С. 109-113.
5. Дубинина Е.Е., Щедрина Л.В. Окислительный стресс: общие понятия об активных формах кислорода и компонентах антиоксидантной системы. Сборник статей «Окислительный стресс в психиатрии и неврологии» Под ред. Иванова М.В., Дубининой Е.Е., Незнанова Н.Г., Михайлова В.А. — СПб.: Изд. центр СПб НИП-НИ им. В.М. Бехтерева. — 2016. — С.15-47.
6. Дубинина Е.Е., Щедрина Л.В., Незнанов Н.Г., Залуцкая Н.М., Захарченко Д.В. Окислительный стресс и его влияние на функциональную активность клеток при болезни Альцгеймера. — Биомедицинская химия. — 2015. — Т.61. — С. 57-69.
7. Мазо Г.Э., Дубинина Е.Е., Щедрина Л.В., Крижановский А.С. Окислительный стресс в качестве одного из патогенетических звеньев в развитии депрессивных состояний. — Окислительный стресс в психиатрии и неврологии. — СПб. — 2016. — С.79-89.
8. Мальцев С.Ю., Михайлов В.А. Частота развития постинсультной депрессии у пациентов, перенесших ишемический церебральный инсульт. Окислительный стресс в психиатрии и неврологии Всероссийская конференция с международным участием. — 2016. — С.73-74.
9. Мамчур В.И., Дронов С.Н., Жилко В.И. Клинический потенциал ницерголина: взгляд фармаколога. — НейроNews: психоневрология и нейропсихиатрия. — 2011. — Т.3.
10. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н. К. и др. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. — М.: Слово. — 2006. — С. 556.
11. Незнанов Н.Г., Залуцкая Н.М., Дубинина Е.Е., Захарченко Д.В., Щедрина Л.В., Ананьева Н.И., Юшин К.В., Кубарская Л.Г., Дагаев С.Г., Трилис Я.Г. Исследование параметров окислительного стресса при психических нарушениях в позднем возрасте (болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, депрессивное расстройство. — Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2013. — № 4. — С. 31-38.
12. Янковский О.Ю. Токсичность кислорода и биологические системы. Эволюционные, экологические и медико-биологические аспекты. — Изд. «Игра», СПб. — 2000. — С.294.
13. Aguero-Torres H, Kivipelto M, von Strauss E. Rethinking the dementia diagnoses in a population-based study: what is Alzheimer's disease and what is vascular dementia? A study from the Kungsholmen Project. — Dement Geriatr Cogn Disord. — 2006. — Т. 22. — P. 244-249.
14. Alvarez-Guerra M, Bertholom N, Garay RP. Selective blockade by nicergoline of vascular responses elicited by stimulation of alpha1A-adrenoceptor subtype in the rat. — Fundam Clin Pharmacol. — 1999. — Vol.13. — P. 50-58.
15. Ames B.N., Shigenaga M.K., Hagen T.M., Oxidants, antioxidants and the degenerative disease of aging. — Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1993. — Vol.90. — P. 7915-7922.
16. Arcari G, Dorigotli L, Fregnan GB, et al. Vasodilating and alpha-receptor blocking activ-

- ity of a new ergoline derivative. — *Br J Pharmacol.* — 1968. — Vol.34. — 700p.
17. Bosch-Morell F, Flohe L, Marin N., Romero F.J. 4-Hydroxynonenal inhibits glutathione peroxidase: protection by glutathione. — *Free Radic. Biol. Med.* — 1999. — Vol.26. — P.1383-1387.
  18. Caraci F, Chisari M, Frasca G, et al. Nicergoline, a drug used for age-dependent cognitive impairment, protects cultured neurons against (3-amyloid toxicity. — *Brain Res.* — 2005. — Vol.1047. — P.30-37.
  19. Castillo C, Wittwer F, Cerón JJ. Oxidative Stress in Veterinary Medicine. — *Vet Med Int.* — 2011; 812086. doi: 10.4061/2011/812086
  20. Cui H, Kong Y, Zhang H. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging. *J Signal Transduct.* — 2012; 2012:646354. doi: 10.1155/2012/646354. Epub. — 2011. — Oct 2.
  21. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology.* 2000;55(11): 1621-1626
  22. Fioravanti M, Flicker L. Nicergoline for dementia and other age associated forms of cognitive impairment. — *Cochrane Database Syst Rev.* — 2001. — Vol.4. — CD003159.
  23. /Floyd RA, Hensley K. Oxidative stress in brain aging: Implications for therapeutics of neurodegenerative diseases. — *Neurobiol. Aging.* — 2002. — Vol.23. — P.795-807.
  24. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975). «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician». — *Journal of psychiatric research.* — Vol.12. — P.189-198. DOI:10.1016/0022-3956(75)90026-6. PMID 1202204.
  25. Fridovich I. Superoxide anion radical (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), superoxide dismutases, and related matters. — *J. Biol. Chem.* — 1997. — Vol.272. — P.18515-18517.
  26. Gemma C, Vila J, Bachstetter A, Bickford PC. Oxidative Stress and the Aging Brain: From Theory to Prevention. In: *Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms.* Riddle DR. (ed.). Boca Raton (FL): CRC. — Press. — 2007.
  27. Ghiselli A., Serafini M., Natella F., Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. — *Free Radic. Biol. Med.* -. 2000. — Vol.29. — P.1106-1114.
  28. Girouard H, Iadecola C. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease.. — *J Appl Physiol.* — 2006. — Vol.100. — P.328-335.
  29. Guy W., editor. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology.* Rockville, MD: US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration. — 1976.
  30. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in biology and medicine.* 4th Edition. — Oxford University Press. — UK. — 2007.
  31. Halliwell B. Reactive oxygen species and the central nervous system. In: *Free radical in the brain. Aging, neurological and mental disorders.* Packer L., Philipko L., Christen Y. — Eds. Springer-Verlag, Berlin, N.Y., London. — 1992. — P.21-40.
  32. Landsberg GM, Head E. Aging and effects on behaviour. In: *Hoskins JD. Geriatrics and gerontology of the dog and cat.* 2nd ed. Saunders. — 2004. — P.29-42.
  33. Le Poncin-Lafitte M, Grosdemouge C, Duterte D, et al. Simultaneous study of haemodynamic, metabolic and behavioural sequelae in a model of cerebral ischaemia in aged rats: effects of nicergoline. — *Gerontology.* — 1984. — Vol.30. — P.109-119.
  34. Maes M. Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression // *Prog. Neuropsychopharmacol // Biol Psychiatry.* — 2011. — V.35. — P. 664-675.
  35. Mandelker L. Cellular effects of common antioxidants. — *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* — 2008. — Vol.38. — P. 199-211. doi: 10.1016/j.cvsm.2007.11.002.
  36. McCord J.M., Fridovich I. Superoxide dismutase: a history. In: *Superoxide and superoxide dismutases.* A.M.Michelson, — J.M. McCord, I. Fridovich. Eds. — Acad. Press. London. N.Y.
  37. McMichael M. Oxidative stress, antioxidants, and assessment of oxidative stress in dogs and cats. — *J Am Vet Med Ass.* — 2007. — Vol.231. — P. 714-720.
  38. Mirzoyan RS, Ganshina TS, Pukhalskaya TG, et al. Effects of nicergoline in experimental models related to pathogenesis of migraine. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* — 1989. — Vol.11. — P.671-676.
  39. Navarro-Yepes J, Zavala-Flores L, Annadurai A, Wang F, Skotak M, Chandra N, et al. Antioxidant gene therapy against neuronal cell death. — *Pharmacol. Ther.* — 2014. — Vol.142. — P.206-230. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.12.007.
  40. Nishiyama Y, Komaba Y, Mizumura S, et al. Antidopaminergic effect of nicergoline on patients with mild post-stroke depression. — *J Cereb Blood Flow Metab.* — 2005. — Vol.17. — P. 11-16.
  41. Pereira V, Guimarey R, Hernández J, Benedito JL, García Vaquero M, Vázquez P, Castillo C. Oxidative stress and cognitive dysfunction in senior cats and senile. — *Veterinary Consultation Broadcasting.* — 2011. — Vol.183. — P. 45-52.
  42. Pigeolet E., Corbisier P., Houbion A., Lambert D., Michiels C., Raes M., Zachary M.-D., Remacle J. Glutathione peroxidase, superoxide dismutase, and catalase inactivation by peroxides and oxygen derived free radicals. — *Mech. Ageing Dev.* — 1990. — Vol.51. — P. 283-297.
  43. Pogliani E, Delia Volpe A, Ferrari R, et al. Inhibition of human platelet aggregation by oral administration of nicergoline: a double-blind study. — *FarmacolPrat J.* — 1975. — Vol.30. — P.630-640.
  44. Shader RI, Harmatz JS, Salzman CA new scale for clinical assessment in geriatric populations: Sandoz Clinical Assessment-Geriatric (SCAG). — *J Am Geriatr Soc.* — 1974. — Vol.22. — P. 107-713.
  45. Sies H. Strategies of antioxidant defense. — *Eur J Biochem.* — 1993. — Vol.215. — P.213-219.
  46. Sortino MA, Battaglia A, Pamparana F, et al. Neuroprotective effects of nicergoline in immortalized neu-

- rons. — *Eur J Pharmacol.* — 1999. — Vol.368. — P. 285-290.
47. Tanaka M, Yoshida T, Okamoto K. *Inhibitory effect of nicergoline on superoxide (O<sub>2</sub>O production by cultured microglia (MG) [abstract]. — Rinsho-Shinkeigaku.* — 1999. — Vol.39. — P. 299.
48. Tanaka M, Yoshida T, Sotomatsu A, et al. *Inhibitory effect of nicergoline on production of active oxygen species by neutro-phils and auto-oxidation of brain tissue [abstract]. — RinshoShinkeigaku.* — 1997. — Vol. 37. — P. 1229.
49. Tanaka M, Yoshida T, Okamoto K, Hirai S. *Antioxidant properties of nicergoline; inhibition of brain auto-oxidation and superoxide production of neutrophils in rats.* 1998. — Vol.22. — P.8-72.
50. Uyama O., Shiratsuki N., Matsuyama T., Nakaniishi T., Matsumoto Y., Yamada T., Narita M., Sugita M. *Protective effects of superoxide dismutase on acute reperfusion injury of gerbil brain. — Free Radic. Biol. Med.* — 1990. — V.8. — P.265-268.
51. Vairetti M., Battaglia A., Carfagna N., Canonico P.L., Bertè F., Richelmi P. *Antioxidant properties of MDL and MMDL, two nicergoline metabolites, during chronic administration of haloperidol. — European Journal of Pharmacology.* — 2002. — Vol.453. — P.69-73.
52. [www.vidal.ru](http://www.vidal.ru)

### Сведения об авторах

**Залуцкая Наталья Михайловна** — к.м.н., доцент, в.н.с. отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: [nzalutskaya@yandex.ru](mailto:nzalutskaya@yandex.ru)

**Юшин Константин Владимирович** — зав. КДЛ отделения клинической и лабораторной диагностики, нейрофизиологии и нейровизуальных исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: [ukvukv@mail.ru](mailto:ukvukv@mail.ru)

**Щедрина Людмила Викторовна** — к.б.н., ст.н.с. отделения клинической и лабораторной диагностики, нейрофизиологии и нейровизуальных исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: [retrored3@bekhterev.ru](mailto:retrored3@bekhterev.ru)

**Бельцева Юлия Андреевна** — м.н.с. отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. e-mail: [beltsevaj@gmail.com](mailto:beltsevaj@gmail.com) Дубинина Елена Ефимовна — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения клинической и лабораторной диагностики, нейрофизиологии и нейровизуальных исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: [eedubinina@rambler.ru](mailto:eedubinina@rambler.ru)

**Незнанов Николай Григорьевич** — з.д.н. РФ, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: [spbinstb@bekhterev.ru](mailto:spbinstb@bekhterev.ru)