

# MANAGE PAIN

управляй болью

---

научно-практический журнал

№1/22

**EFiC**  
EUROPE AGAINST PAIN

  
АССОЦИАЦИЯ  
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ

**ЛОГОС ПРЕСС**  
ИЗДАТЕЛЬСТВО

**PAININFO.RU**

# ИСКУССТВО

## ВОССТАНАВЛИВАТЬ НЕЙРОННЫЕ СВЯЗИ



### НЕЙРОМИДИН® ИПИДАКРИН

### ИНГИБИТОР ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

для восстановления повреждённых нейронных связей  
в центральной и периферической нервной системе<sup>1</sup>

**Нейромидин®. МНН:** Ипидакрин. **Регистрационный номер:** П N014238/01. **Лекарственная форма:** таблетки. **Фармакотерапевтическая группа:** ингибитор холинэстеразы. **Код АТХ:** N07AA. **Показания к применению:** Заболевания периферической нервной системы: моно- и полинейропатия, полирадикулопатия, миастения и миастенический синдром различной этиологии. Заболевания центральной нервной системы: бульбарные параличи и парезы; восстановительный период органических поражений центральной нервной системы, сопровождающихся двигательными и/или когнитивными нарушениями. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата, эпилепсия, экстрапирамидные заболевания с гиперкинезами, стенокардия и выраженная брадикардия, бронхиальная астма, механическая непроходимость кишечника или мочевыводящих путей, вестибулярные расстройства, язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, беременность (препарат повышает тонус матки) и период лактации. **С осторожностью:** при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, тиреотоксикозе, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, а также пациентам с obstructивными заболеваниями дыхательной системы в анамнезе или при острых заболеваниях дыхательных путей. С осторожностью принимать при лактазной недостаточности, непереносимости лактозы, синдроме мальабсорбции лактозы/изомальтозы, так как в состав препарата входит лактоза. **Особые указания.** Отсутствуют систематизированные данные о применении препарата Нейромидин у детей. На время лечения следует исключить алкоголь. Алкоголь усиливает побочные эффекты препарата. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Дозы и длительность лечения определяют индивидуально в зависимости от степени тяжести заболевания. Заболевания периферической нервной системы: моно- и полинейропатия, полирадикулопатия, миастения и миастенический синдром различной этиологии – 10–20 мг (0,5–1 таблетка) 1–3 раза в день. Курс лечения составляет от одного до двух месяцев. При необходимости курс лечения можно повторить несколько раз с перерывом между курсами в 1–2 месяца. Для предотвращения миастенических кризов, при тяжелых нарушениях нервно-мышечной проводимости кратковременно парентерально вводят 1–2 мл (15–30 мг) Нейромидин® 1,5% раствор для инъекций, затем лечение продолжают таблетками Нейромидин®, дозу можно увеличить до 20–40 мг (1–2 таблетки) 5 раз в день. Заболевания центральной нервной системы: бульбарные параличи и парезы, восстановительный период органических поражений центральной нервной системы (травматического, сосудистого и иного генеза), сопровождающиеся двигательными и/или когнитивными нарушениями – 10–20 мг (0,5–1 таблетка) 2–3 раза в день. Курс лечения от 2 до 6 месяцев. При необходимости курс лечения повторяют. Лечение и профилактика атонии кишечника: 20 мг (одна таблетка) 2–3 раза в день в течение 1–2 недель. Если очередная доза не была принята вовремя, то ее дополнительно не принимают. Максимальная суточная доза 200 мг. **Побочное действие:** вызванные возбуждения м-холинорецепторов: слюноотечение, усиленное потоотделение, сердцебиение, тошнота; диарея, желтуха, брадикардия, боль в эпигастрии, усиленное выделение секрета бронхов, бронхоспазм, судороги. Повышение тонуса матки. Кожные аллергические реакции. Редко, головокружения, головная боль, боль за грудной, рвота, общая слабость, сонливость, кожные реакции. **Передозировка:** симптомы: снижение аппетита, бронхоспазм, слезотечение, усиленное потоотделение, сужение зрачков, нистагм, усиление перистальтики желудочно-кишечного тракта, спонтанная дефекация и мочеиспускание, рвота, желтуха, брадикардия, нарушение внутрисердечной проводимости, аритмии, снижение артериального давления, беспокойство, тревога, возбуждение, чувство страха, атаксия, судороги, кома, нарушения речи, сонливость и общая слабость. Лечение: применяют симптоматическую терапию, используют м-холинорецепторы: атропин, циклодол, метацин и др. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Нейромидин® усиливает седативный эффект в комбинации со средствами, угнетающими центральную нервную систему. Побочные эффекты усиливаются с ингибиторами холинэстеразы и м-холинономиметическими средствами. У больных с миастенией увеличивается риск развития холинэргического криза, если применять Нейромидин® одновременно с другими холинэргическими средствами. Возрастает риск развития брадикардии, если б-адреноблокаторы применялись до начала лечения препаратом Нейромидин®. Нейромидин® можно применять в комбинации с ноотропными препаратами. Ослабляет угнетающее действие на нервно-мышечную передачу и проведение возбуждения по периферическим нервам местных анестетиков, аминокликозидов, калия хлорида. **Влияние на способность управлять транспортными средствами:** во время лечения следует воздержаться от управления автомобилем, а также занятий потенциально опасными видами деятельности. **Срок годности:** 5 лет. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **СИП от 26.04.2020г. на основании ИМП от 28.09.2018 г.**

<sup>1</sup> Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению.

1. Строчков И.А. и соавт. Актуальность холинэргической иннервации в лечении заболеваний периферической и центральной нервной системы. Журнал неврологии и психиатрии. 2013. №6. с.91-98.

RUNEU0024 01.08.2020

СОЗДАНО OLAINFARM  
ПРОИЗВЕДЕНО В ЛАТВИИ

125212, г. Москва,  
шоссе Головинское, д.5, к1, эт.14, пом. 14013  
Тел./факс: +7 499 551 51 10  
olainfarmrus@olainfarm.com, ru.olainfarm.com



Отсканируйте  
на смартфон  
и перейдите по ссылке



Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

# MANAGE PAIN

## управляй болью

научно-практический журнал

№ 1 / 22

### СОДЕРЖАНИЕ

#### От редактора

Нутрициологическая поддержка при нейропатической боли . . . . . 3  
*Ю. Д. Воробьева, Ал. Б. Данилов, Ан. Б. Данилов*

#### Обзор

Холинергический контроль воспаления, метаболической дисфункции  
и когнитивных нарушений при расстройствах, ассоциированных с ожирением:  
механизмы и новые терапевтические возможности . . . . . 14  
*Е. Н. Chang, S. S. Chavan, V. A. Pavlov*

#### Мнение экспертов

Терапевтический потенциал хондроитинсульфат протеогликана для регенерации  
межпозвоночного диска . . . . . 24  
*Y. Takeoka, P. Paladugu, J. D. Kang, S. Mizuno*

#### Клинические исследования

Международное многоцентровое двойное слепое рандомизированное  
исследование (DISSCO): влияние диацереина по сравнению  
с целекоксибом на симптомы остеоартрита коленного сустава. . . . . 31  
*Jean-Pierre Pelletier, Jean-Pierre Raynauld, Marc Dorais et al.*

#### Конференции и конгрессы

Витамин D. Механизмы действия и терапевтический потенциал. . . . . 42  
*По материалам симпозиума в формате «Диалог экспертов» в рамках XII Междисциплинарного  
Международного Конгресса «Manage Pain» (8–10 ноября 2021 г., Москва)*  
*Ал. Б. Данилов, Ан. Б. Данилов*

#### Боль и COVID-19

Роль витамина B12 при вирусных инфекциях: сравнительный обзор его взаимоотношений  
с системой мышцы-кишечник-головной мозг и значение при инфекции SARS-CoV-2 . . . . . 50  
*Batista K. S., Cintra V. M., Lucena P. A. F., Manhaes-de-Castro R., Toscano A. E., Costa L. P., Queiroz M. E. B. S., de Andrade S. M.,  
Guzman-Quevedo O., Aquino J. de S.*

#### Лекарства

Парацетамол. Новое об известном лекарстве . . . . . 65  
*А. Б. Данилов, А. М. Ткачев*

#### Pain & Life Management

Идебенон: когда антиоксидант не является антиоксидантом . . . . . 75  
*N. Gueven, P. Ravishankar, R. Eri, E. Rybalka*

## Главный редактор

**Данилов Андрей Борисович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

## Редакционный совет

**Голубев Валерий Леонидович** — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, президент Ассоциации междисциплинарной медицины

**Иваничев Георгий Александрович** — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и рефлексотерапии Казанской государственной медицинской академии

**Камчатнов Павел Рудольфович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

**Кукушкин Михаил Львович** — доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией патофизиологии боли УРАМН НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН

**Курушина Ольга Викторовна** — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой нервных болезней Волгоградского государственного медицинского университета

**Шишков Василий Афанасьевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней с курсом нейрохирургии, мануальной терапии Уральской государственной медицинской академии, ведущий научный сотрудник Екатеринбургского медицинского научного центра, руководитель Уральского неврологического реабилитационного центра

**Ральф Барон** (Германия) — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела по исследованию и лечению боли неврологического факультета Кильского Университета, член административного комитета Специальной группы по проблеме нейропатической боли (NeuPSIG) Международной ассоциации по изучению боли (IASP)

**Рудольф Ликар** (Австрия) — профессор кафедры анестезиологии и интенсивной терапии медицинского факультета университета Грац в Австрии, руководитель клиники боли региона Каринтия в Австрии, секретарь Австрийского общества боли

**Рейнхард Ситтль** (Германия) — доктор медицины, медицинский директор междисциплинарного центра противоболевой терапии университетского госпиталя города Эрлангена в Германии, член образовательного комитета EFIC

**Дэвид Паттерсон** (США) — доктор психологии и доктор медицины (Ph. D.), профессор кафедры реабилитационной медицины, кафедры хирургии и кафедры психологии университета штата Вашингтон, США, начальник подразделения психологии реабилитации и председатель этического комитета медицинского центра Харборвью в Сизтле

**Роберто Казале** (Италия) — профессор, руководитель отделения нейрофизиологии Научно-исследовательского института реабилитации, Монтескано, руководитель образовательной школы по боли под эгидой Европейской федерации боли

## Редакционная коллегия

**Абузарова Гузель Рафаиловна** — кандидат медицинских наук, и. о. руководителя Центра паллиативной помощи онкологическим больным при МНИОИ им. П.А. Герцена, доцент кафедры онкологии ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Амелин Александр Витальевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, зав. лабораторией нейрофизиологии и фармакологии боли Института фармакологии им. А.В. Валдымана

**Данилов Алексей Борисович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Каратеев Андрей Евгеньевич** — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник ГУ «Институт ревматологии РАМН»

**Рачин Андрей Петрович** — доктор медицинских наук, профессор, зав. отделением медицинской реабилитации пациентов с расстройствами функции нервной системы ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии»

**Шаров Михаил Николаевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней стоматологического факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, член Европейского форума по борьбе с болевыми ощущениями, заведующий нейростоматологическим отделением ГКБ № 50, врач высшей категории

## Журнал «Manage pain»

<http://logospress.ru>

### Редакция журнала

Директор ИД: Гейне М.В.

Руководитель проекта: Шугурова И.М., к.б.н.

Руководитель отдела маркетинга: Лебедева Е.В.

Компьютерный дизайн: ИП Солодилов Е.В.

Перевод:

LP-Bureau

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение издания допускается без размещения знака информационной продукции.

Свидетельство о регистрации СМИ:

ПИ № ФС77-57781

Тираж: 15 000 экз.

### Адрес редакции:

127018, Москва, ул. 2-я Ямская, д. 2

e-mail: [info@logospress.ru](mailto:info@logospress.ru)

<http://logospress.ru>

**ЛОГОС ПРЕСС**  
ИЗДАТЕЛЬСТВО

# Нутрициологическая поддержка при нейропатической боли

Ю. Д. Воробьёва, Ал. Б. Данилов, Ан. Б. Данилов

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Поражения или заболевания соматосенсорной нервной системы могут приводить не только к потере её функциональных возможностей, но, как это ни парадоксально, к усилению болевой чувствительности и возникновению спонтанной боли. Причиной может быть нарушение обмена веществ, например, диабетическая нейропатия, нейродегенеративное, сосудистое или аутоиммунное заболевания, опухоль, травма, инфекция, токсическое воздействие или генетическая патология [1–3]. Хроническая боль также возникает при неврологических состояниях неизвестной этиологии, например, при идиопатических невропатиях [2].

Нейропатическая боль (НБ) может быть определена как процесс, возникающий после первичного поражения или заболевания соматосенсорной нервной системы [4]. Такая боль обычно носит хронический характер, то есть, либо сохраняется постоянно, либо проявляется повторяющимися болезненными эпизодами [1]. Как следует из определения, НБ является результатом ряда различных патологических механизмов и обычно описывается на основе анатомической локализации или этиологии основного процесса [3].

При этом даже один и тот же патологический процесс может вызывать совершенно разные по описанию болевые и не болевые проявления [1]. Однако, если НБ присутствует, она часто вызывает серьезные страдания и инвалидность. Терапевтическое лечение — непростая задача. Лекарства, рекомендованные в качестве лечения первой линии, не дают удовлетворительного облегчения многим пациентам [5].

## АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

НБ является важной проблемой для современного здравоохранения, однако точную распространенность ее посчитать сложно, поскольку НБ может быть вызвана большим спектром расстройств [1, 6, 7]. Согласно данным систематического обзора эпи-

демиологии хронической боли, распространенность составила от 3 % до 17 %, в то время как частота 3,9–42,0 / 100 000 человеко-лет для постгерпетической невралгии; 12,6–28,9 / 100 000 человеко-лет при невралгии тройничного нерва; 15,3–72,3 / 100 000 человеко-лет для диабетической нейропатии и 0,2–0,4 / 100 000 человеко-лет для языкоглоточной невралгии [8]. Кроме того, НБ чаще встречалась у женщин (60,5 % пациентов), достигала пика в возрасте 50–64 лет, встречалась чаще у работников физического труда и жителей сельской местности [8].

## НОВАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ НБ СОГЛАСНО МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ 11 ПЕРЕСМОТРА (МКБ-11)

Частично истинную распространенность НБ было трудно оценить в связи с отсутствием адекватной системы кодирования [1]. Теперь эта проблема будет решаться использованием новой международной классификации болезней — МКБ-11.

Согласно МКБ-11 НБ подразделяется на центральную, периферическую и смешанную, что отражено на рисунке 1.

В данной публикации мы будем рассматривать нутрициологические подходы в терапии периферической нейропатической боли (ПНБ), поскольку именно в этой области вклад питания наиболее изучен и дает наибольший эффект.

## МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПНБ

Заболевания, вызывающие ПНБ, в основном затрагивают небольшие немиелинизированные волокна С и миелинизированные волокна Аβ и Аδ [2]. ПНБ, вероятно, станет более распространенным явлением из-за старения населения, увеличения заболеваемости сахарным диабетом, увеличения онкологической заболеваемости и, как следствием, применения химиотерапии, оказывающей влияние на все сенсорные волокна (волокна Аβ, Аδ и С) [2, 5]. Наибольшую клиническую значимость имеют болевые генерали-

зованные периферические нейропатии, включая нейропатии, связанные с сахарным диабетом, преддиабетом и другими метаболическими дисфункциями, инфекционными заболеваниями (в основном ВИЧ-инфекцией и проказой), химиотерапией, иммунными (например, синдромом Гийена-Барре) и воспалительными расстройствами, а также наследственными невропатиями и канналопатиями (например, наследственная эритромелалгия, заболевание, при котором кровеносные сосуды эпизодически

блокируются, а затем становятся гиперемическими и воспаленными) (рис. 2) [2].

Периферическая нейропатия приводит к изменению электрических свойства сенсорных нервов, что затем приводит к дисбалансу между центральной возбуждающей и тормозной сигнализацией, так что тормозные вставочные нейроны и нисходящие системы управления нарушаются. На периферии, в спинном и головном мозге, очевидны усиление возбуждения и фасилитации, а также снижение

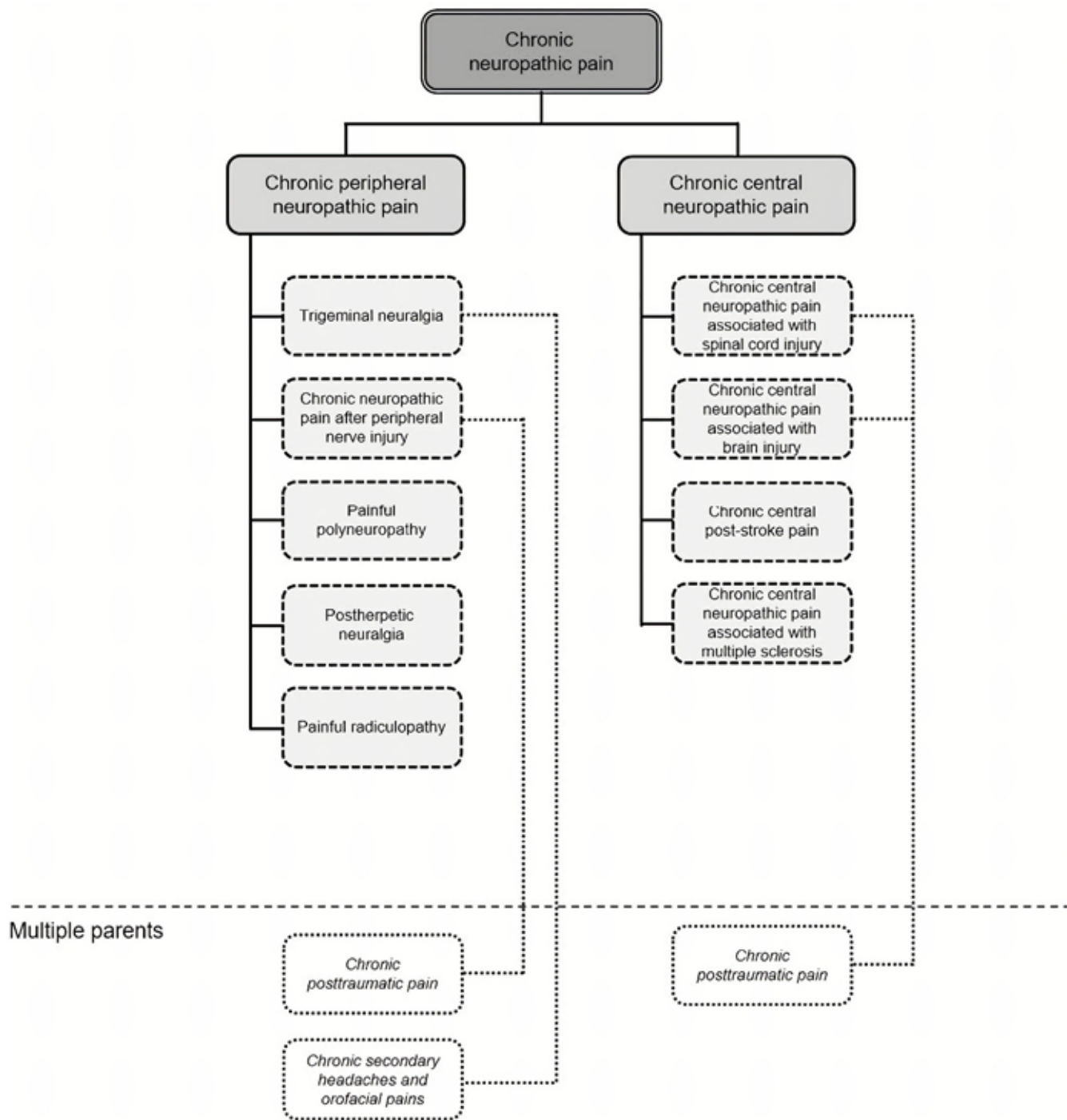


Рис. 1. Классификация нейропатической боли по МКБ-11

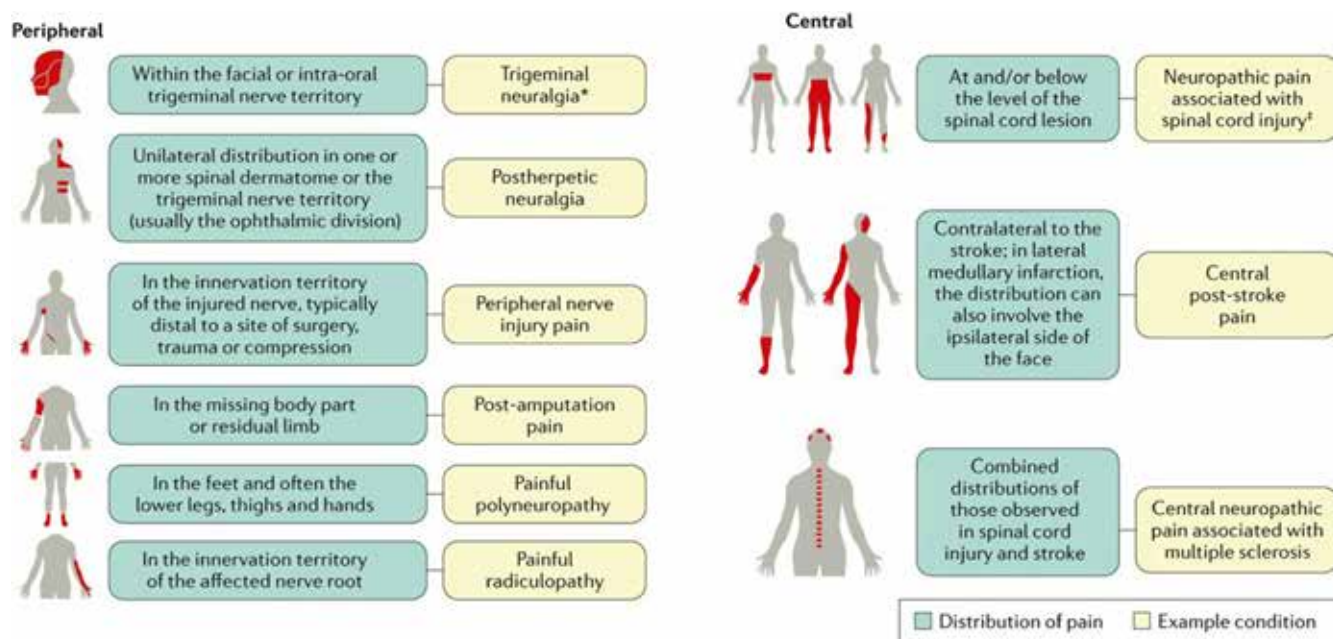


Рис. 2. Примеры различных вариантов распределения нейропатической боли при различных заболеваниях [2]

торможения. Эти изменения переводят сенсорные пути в состояние повышенной возбудимости, и последовательность изменений с течением времени может способствовать хронизации боли [2].

### ИЗМЕНЕНИЕ В ИОННЫХ КАНАЛАХ

Нейропатия вызывает изменения в ионных каналах (натриевых, кальциевых и калиевых) в пораженных нервах во всех типах афферентных волокон, которые затем влияют на передачу сенсорных сигналов в спинном и головном мозге. Например, повышенная экспрессия и функция натриевых каналов терминалей сенсорных нервов спинного мозга приводят к повышенной возбудимости, передаче сигнала и высвобождению нейромедиаторов [2]. В то же время, очевидна потеря калиевых каналов, которые обычно модулируют нервную активность. Если афферентное волокно отключено от периферии из-за травмы или поражения, произойдет потеря чувствительности. Однако остатки волокон в месте повреждения могут генерировать эктопическую активность, и поэтому возникает боль из «онемевшей» области [9]. Оставшиеся неповрежденные волокна становятся гипервозбудимы, в результате пациент может испытывать постоянную боль, онемение и вызванные боли [10]. Измененные входные сигналы в спинной мозг в сочетании с повышенной функцией кальциевых каналов (за счет более высокой экспрессии в нервных окончаниях) приводят к увеличению высвобождения нейротрансмиттеров и усилению возбуждающей синаптической передачи в ноцицептивной сети [2].

### НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ

Как и при хронической первичной боли, нейровоспаление играет роль и в формировании НБ. Нейровоспаление характеризуется активацией периферической глии, в том числе, шванновских клеток нерва, сателлитных глиальных клеток в заднем роге спинного мозга и ганглиях тройничного нерва, центральной глии, включая микроглию, астроциты и олигодендроциты в спинном и головном мозге [11]. Активация микроглии и астроцитов спинного мозга болевым воздействием приводит к секреции глиальных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), хемокины (CCL2, CXCL1), мозговой нейротрофический фактор (BDNF), D-серин, которые могут действовать как нейромодуляторы, вызывая локальную центральную сенсibilизацию в окружающих возбуждающих синапсах (фасилитация) и тормозных синапсах (растормаживание). Во время нейровоспаления глиальные медиаторы также обнаруживаются в спинномозговой жидкости, следовательно, влияют на синапсы в различных сегментах спинного мозга, вызывая центральную сенсibilизацию и экстракритериальную и широко распространенную боль за пределами исходного места повреждения [12]. В последнее время также накапливаются данные о роли глиальной активации, выявленной в различных областях мозга, в регуляции нейровоспаления и болевой чувствительности. Активация микроглии в мезолимбической цепи вознаграждения приводит к нарушению дофаминергической сигнализации и поведению, характерному для вознаграждения [12, 13]. Таким образом, найден еще один возможный механизм

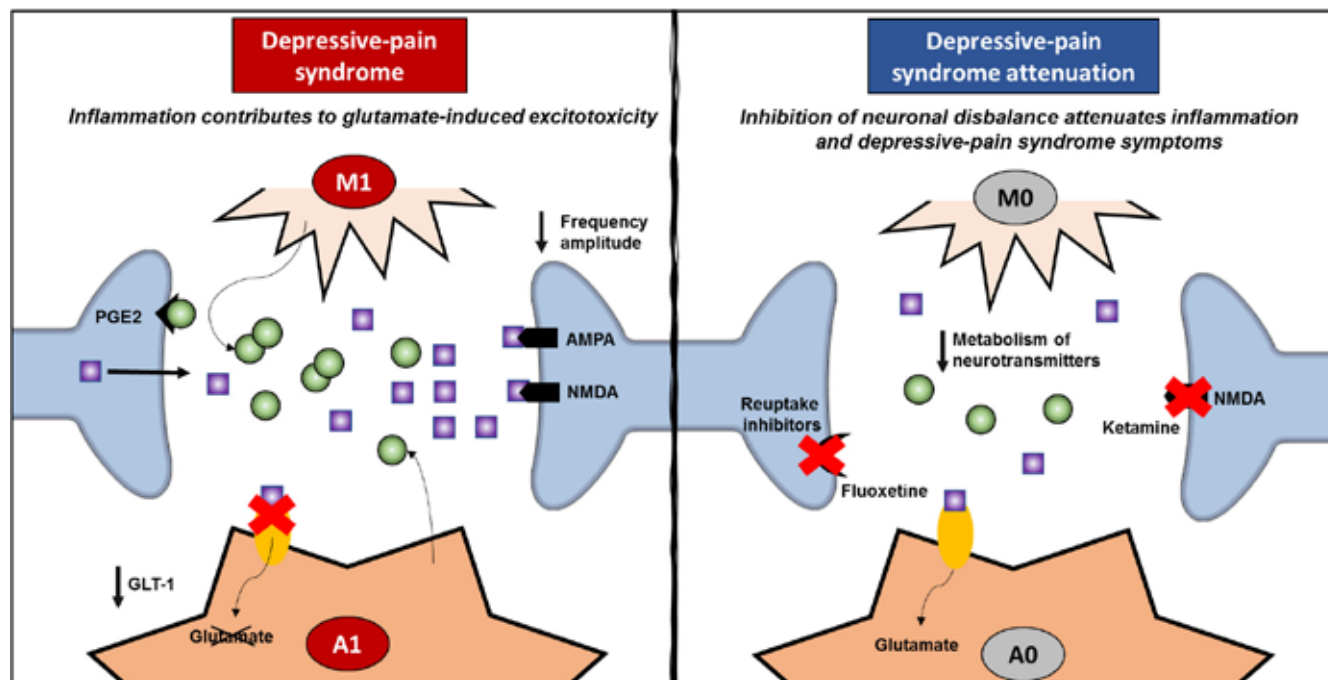


Рис. 3. Роль нейровоспаления в формировании боли и депрессии [14]

связи хронической боли с расстройствами тревожно-аффективного спектра, что отражено на рис. 3 [13].

### РОЛЬ МИКРОГЛИИ

В последнее время накоплен большой пул данных о важности роли микроглии в возникновении и возможном поддержании НБ, и эти клетки могут представлять собой важную мишень для будущей терапии [15].

Микроглия играет роль «скульптора» для нервных волокон. Микроглия постоянно контролирует окружающую среду и, как было показано, вносит вклад в следующие структурные изменения в центральной нервной системе (ЦНС) (рис. 4):

(а). Удаление и очистка синапсов. Удаление синапсов может зависеть от протеазной активности микроглии для разрушения молекул синаптической адгезии.

(б). Микроглия секретирует факторы, включая BDNF, IL-10 и, возможно, глутамат, способствующие синаптогенезу. Связывание молекул адгезии (NCAM, интегрин) также может способствовать образованию синапсов.

(с). Микроглия вызывает гибель нейрональных клеток за счет секреции ROS, TNF $\alpha$ , глутамата и индукции реактивных астроцитов.

(д). Микроглия способствует выживанию нейронов за счет предоставления нейротрофических факторов и факторов роста и может способствовать синхронной синаптической активности за счет ингибирующего сокращения синапсов [15].

Периферические афферентные нейроны заднего рога переходят в болевой путь, где они подвергаются модуляции со стороны вставочных нейронов, нисходящих волокон головного мозга (нисходящие тормозные и возбуждающие влияния), микроглии и астроцитов после первичного повреждения. Микроглия, предположительно, опосредует структурное ремоделирование возбуждающих и тормозных нейронов болевого пути посредством шести различных механизмов (рис. 5):

(1). Гибель тормозных клеток: гибель вставочных нейронов заднего рога снижает тормозящее воротное влияние при передаче боли.

(2). Сокращение синапсов может изменить баланс возбуждения / торможения в заднем роге.

(3). Синаптическое ремоделирование: изменения в синаптических белках могут способствовать растормаживанию восходящих волокон, опосредующих передачу боли, и опосредовать интеграцию незрелых нейронов в цепи в заднем роге.

(4). Ремоделирование дендритных шипиков: увеличение плотности дендритных шипиков способствует повышенной возбудимости.

(5). Выживание и эктопическое прорастание: выживание и прорастание возбуждающих афферентных волокон и нисходящих нейронов могут способствовать гипервозбудимости и изменениям в связности между нейронами.

(6). Нейрогенез: усиление нейрогенеза может реконструировать нейронные цепи в заднем роге и опосредовать болевую память.



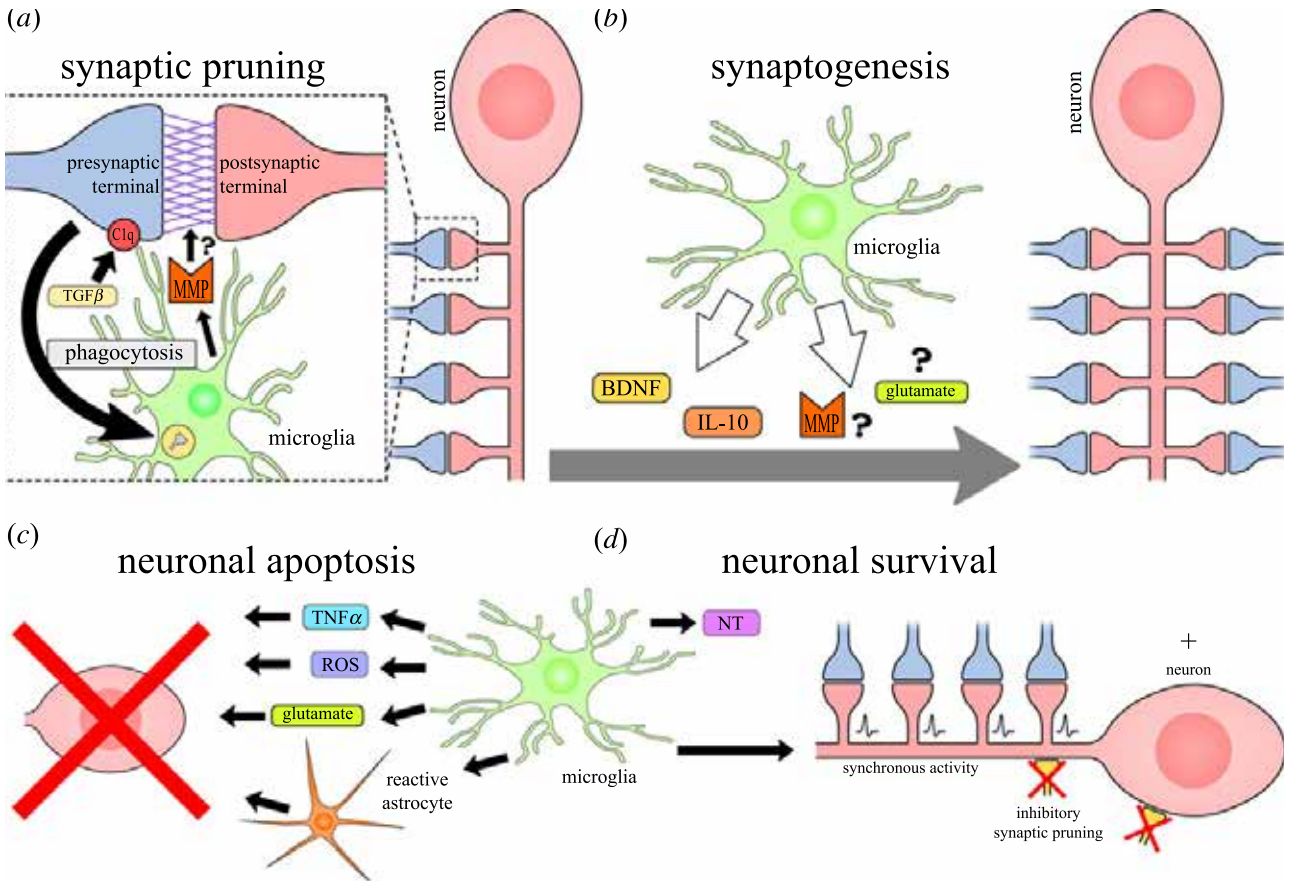


Рис. 4. Роль микроглии как «скульптора» нервных волокон [15]

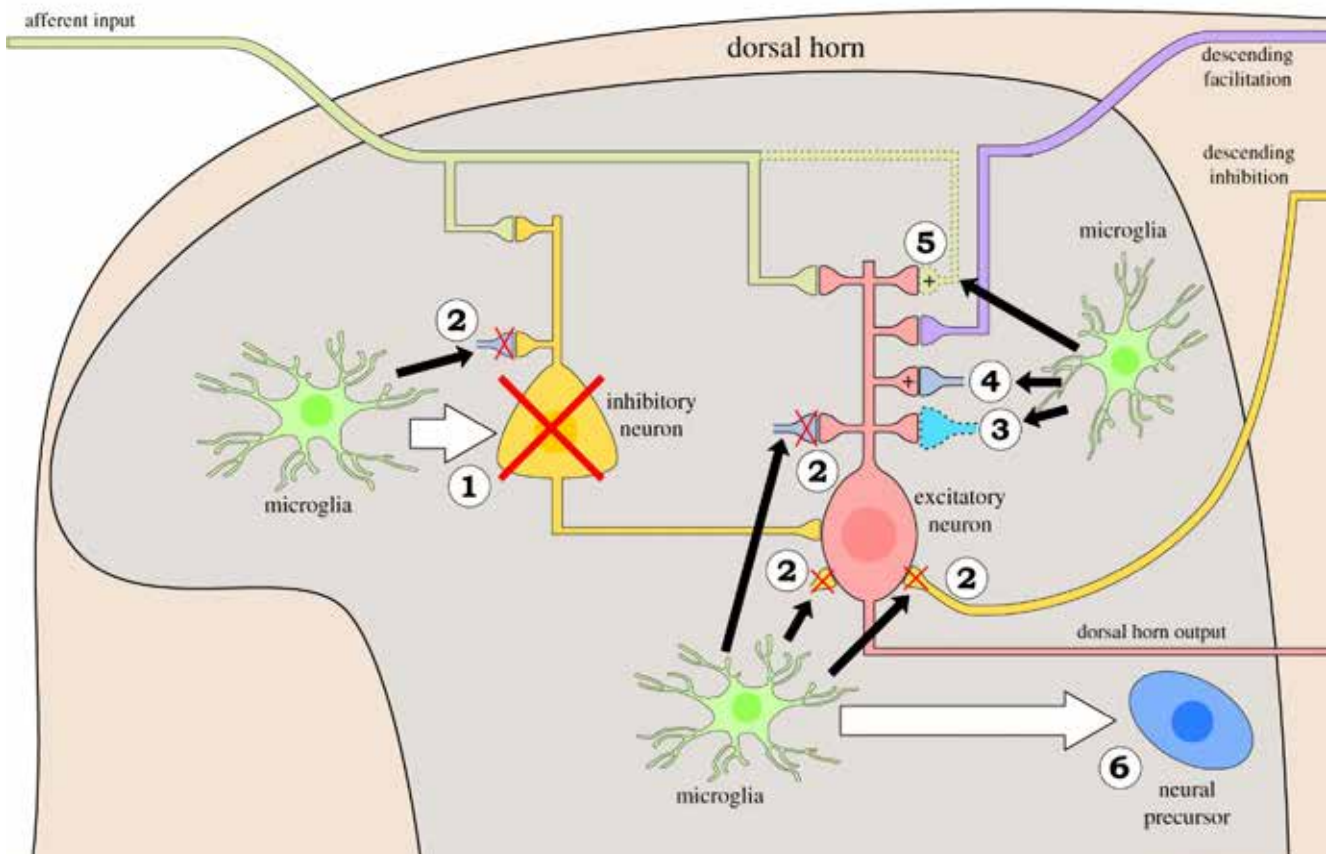


Рис. 5. Влияние микроглии на формирование нейропатической боли [15]

Таким образом, микроглия может играть ключевую роль в формировании клинической картины НБ.

### РОЛЬ МИКРОБИОТЫ В ФОРМИРОВАНИИ НБ

Не стоит также забывать и о роли микробиоты кишечника в поддержании НБ. Медиаторы кишечной микробиоты участвуют в модуляции НБ тремя путями: липополисахариды и флагеллин действуют на иммунные клетки и макрофаги через TOLL-подобные рецепторы и приводят к высвобождению провоспалительных медиаторов; медиаторы, выделяемые микробиотой кишечника, изменяют возбудимость ноцицепторов путем активации рецепторов, экспрессируемых на нейронах заднего рога спинного мозга; метаболиты микробиоты регулируют активность глиальных клеток напрямую или через рецептор ароматических углеводов (рис. 6) [16].

Следовательно, микробиота кишечника является еще одной потенциальной точкой приложения терапии НБ, что отражено на рис. 7.

### ВЛИЯНИЕ ПИТАНИЯ НА МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ НБ

#### Диетические рекомендации

С точки зрения патогенеза НБ, наиболее интересным представляется новое направление в диетологии под названием low-FODMAP (ферментируемые олигосахариды, дисахариды, моносахариды и полиолы). Диета с высоким содержанием FODMAP приводит к повышению уровня липополисахаридов в микробиоте, и, как следствие, к дисбалансу микробиоты кишечника. При этом при соблюдении диеты с низким содержанием FODMAP, уровень липополисахаридов остается низким [17]. Значит, диета с низким содержанием FODMAP, способствует защите

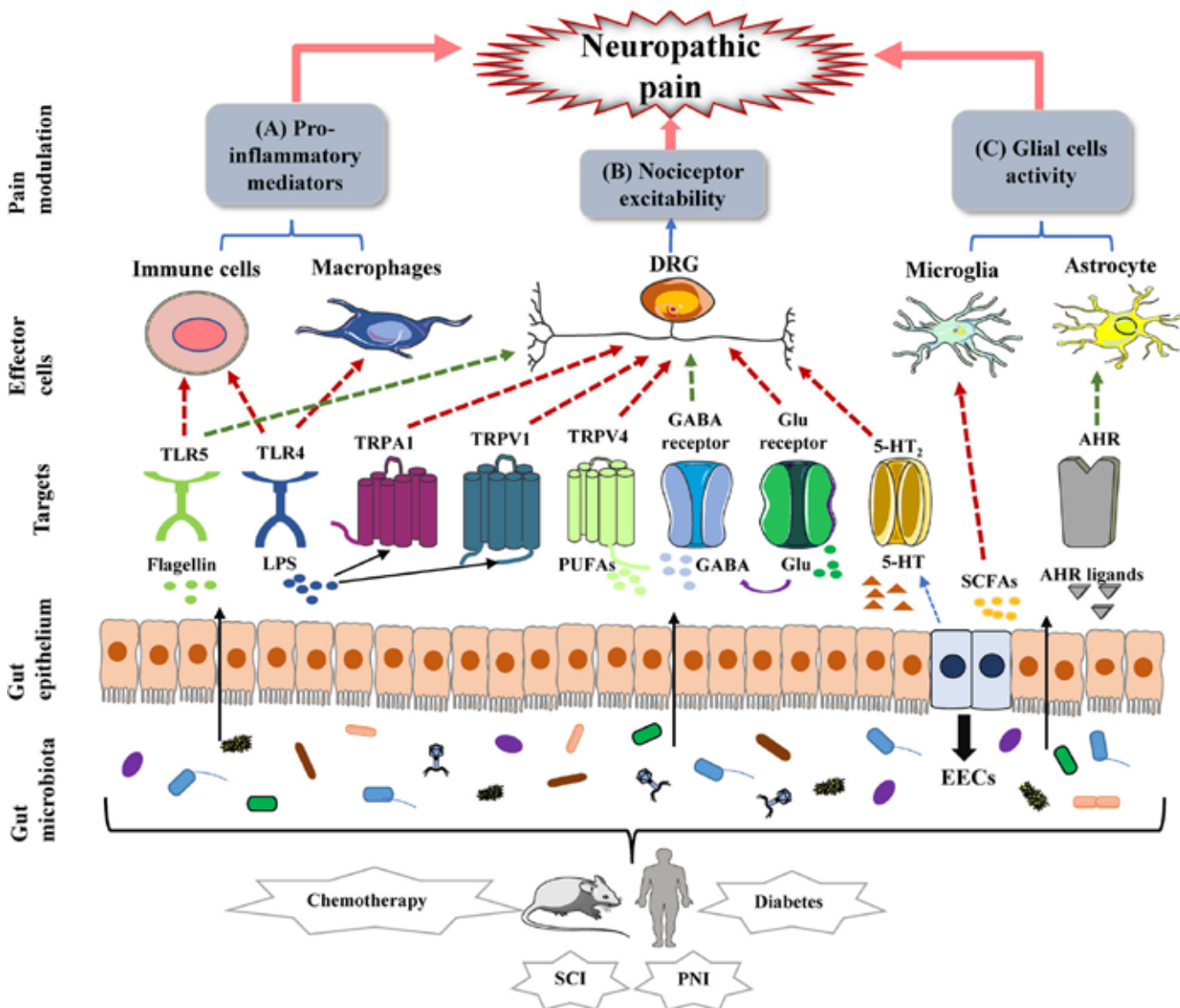


Рис. 6. Роль микробиоты в формировании нейропатической боли [16]

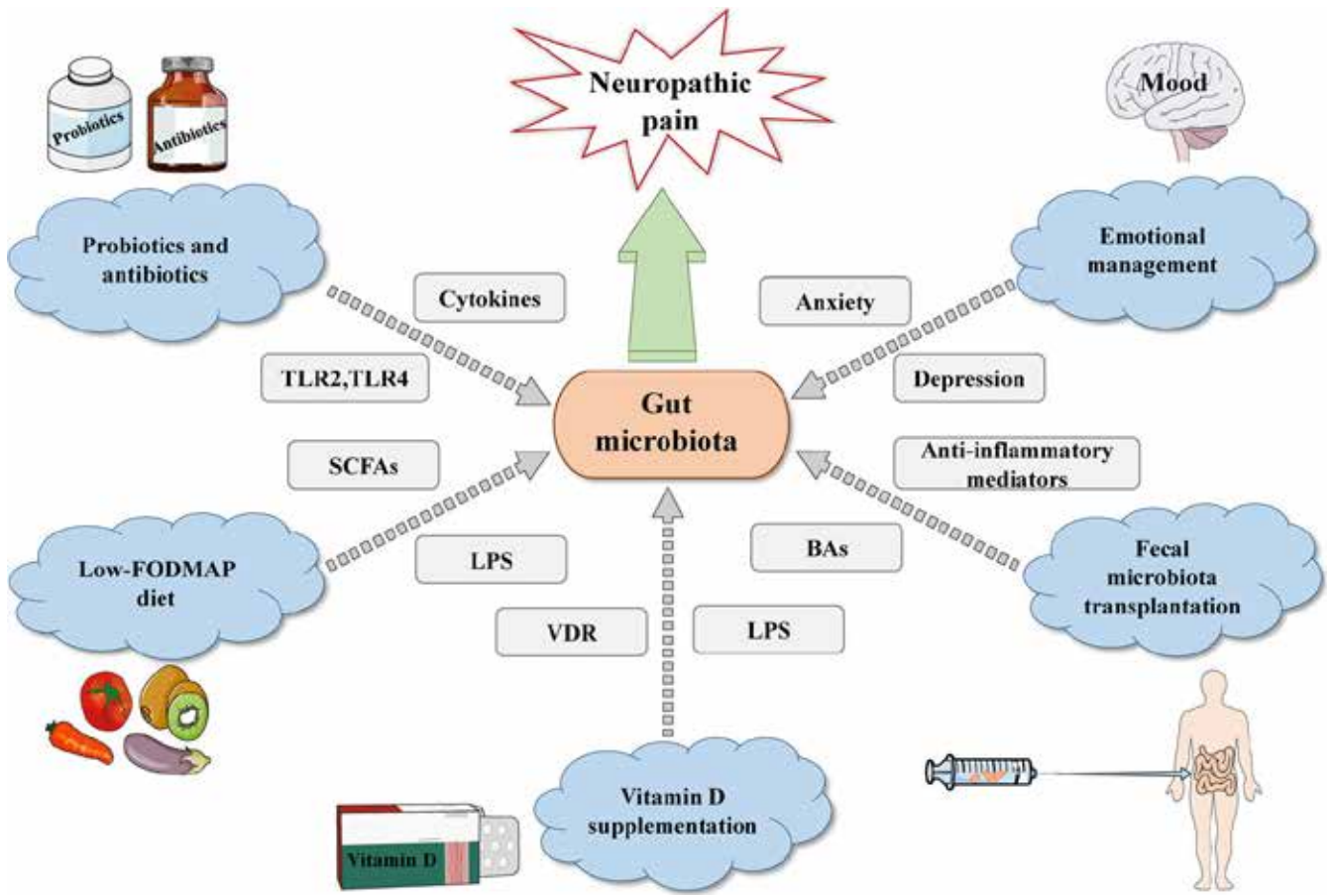


Рис. 7. Терапевтическая стратегия при нейропатической боли, нацеленная на микробиоту кишечника [16]

кишечного барьера и уменьшению воспаления слизистой оболочки кишечника путем регулирования уровня липополисахаридов. Кроме того, некоторые исследования показали, что диета с низким содержанием FODMAP также может привести к снижению выработки короткоцепочечных жирных кислот в кишечнике [18]. Несмотря на отсутствие прямых исследований НБ и диеты с низким содержанием FODMAP,

большое количество исследований подтвердили эффективность этого диетического вмешательства в лечении синдрома раздраженного кишечника через потенциальные пути, связанные с кишечной микробиотой. Логично предположить, что диетическое вмешательство в сочетании с направленной на микробы терапией, вероятно, станет новым подходом к лечению НБ [16].

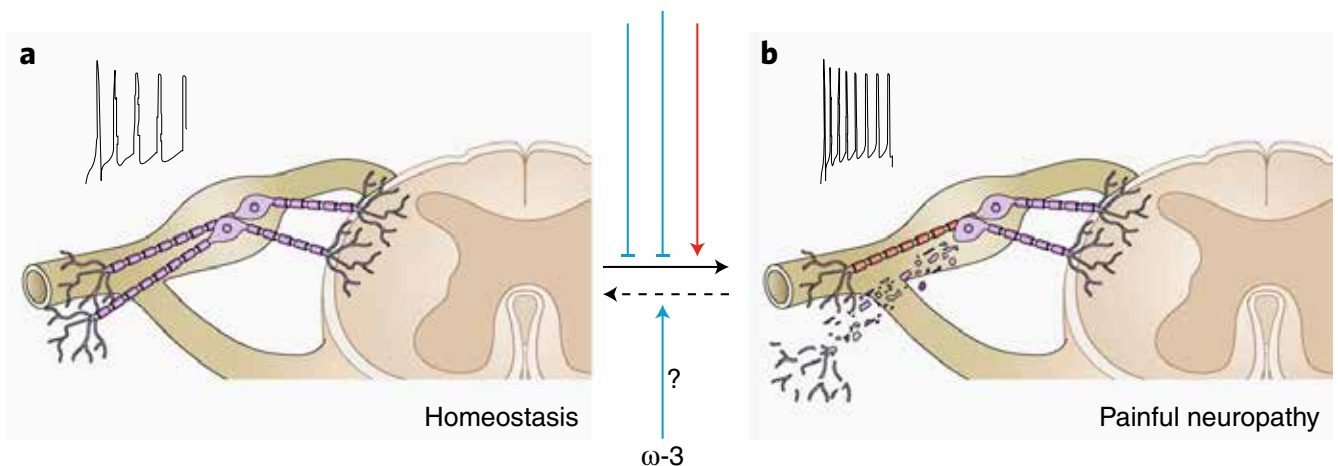


Рис. 8. Влияние омега-6 и омега-3 ПНЖК на формирование нейропатической боли [19]

С другой стороны, западная диета, богатая омега-6 полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК), наоборот, способствует травматизации нейронов, и тем самым формированию болевой нейропатии на животных моделях (рис. 8) [19]. При этом, НБ, вызванная омега-6 ПНЖК, уменьшается с заменой на омега-3 ПНЖК на животных моделях. Может ли добавление омега-3 ПНЖК способствовать разрешению болевой нейропатии у людей, еще предстоит выяснить [19].

Зато доказана положительная роль диеты с повышенным содержанием растительных продуктов в терапии болевой формы нейропатии [20]. Ограничение жира до 20–30 г в день, значительное ограничение животных продуктов в течение 20 недель приводило к клинически значимому улучшению у пациентов с болевой диабетической полинейропатией [20].

Еще одной диетой, доказавшей терапевтическое влияние при НБ является средиземноморская противовоспалительная диета, включавшая отказ от различных продуктов, таких как продукты с высоким гликемическим индексом (например, рафинированный сахар), продукты, вызывающие обычную пищевую непереносимость (например, коровье молоко) и те, которые негативно влияют на здоровье сердечно-сосудистой системы (например, гидрогенизированные масла). Пациенты, придерживавшиеся такой диеты на протяжении 3 месяцев и года, отметили значительное уменьшение выраженности боли, а также улучшение фона настроения [21].

### Пищевые продукты

#### Флаванои́ды

Флавоноиды — это полифенольные вещества растительного происхождения, которые при попадании в организм человека с пищей активируют работу ферментов. Они содержатся в таких продуктах как яблоки, цедра цитрусовых, облепиха, лук, чай и темный шоколад [22].

Недавно был изучен их вклад при НБ. Было показано, что они снижают уровень активных форм кислорода за счет повышения уровня различных антиоксидантных ферментов, включая глутатионпероксидазу, восстановленную глутатионпероксидазу, супероксиддисмутазу, глутатионредуктазу и каталазу в различных тканях, таких как печень, седалищный нерв и мозг, что, в свою очередь, будет способствовать нормализации ионных каналов [22]. Флавоноиды показали эффективность в снижении механической и температурной аллодинии на животных моделях [23, 24].

Было показано влияние флавоноидов на различные механизмы НБ, включающие блокировку

окислительного стресса, торможение активации глиальных клеток и уменьшение митохондриальной дисфункции (рис. 9) [22].

#### Куркумин

Куркумин содержится в пряной куркуме, члене семейства имбирных, и обладает биологически активными противовоспалительными и антиоксидантными свойствами [25]. Куркумин для лечения НБ изучался на различных мышинных моделях. В результате были получены данные о снижении гипералгезии, механической аллодинии, снижении высвобождения TNF- $\alpha$  и оксида азота, уменьшении НБ, что, вероятно, связано с подавлением образования воспалительных процессов в спинальных астроцитах с сопутствующим снижением уровня IL-1 $\beta$  [26]. Однако, данных о применении куркумина на людях пока недостаточно, чтобы сделать какие-то определенные выводы. Тем не менее, нам представляется рациональным использование приправ с куркумином в качестве добавки к различным блюдам для оказания дополнительного терапевтического воздействия.

### Пищевые добавки

#### Витамин D

Витамин D, нейротрофический гормон и нейроактивный стероид, участвует в модуляции различных сигналов, включая боль. В последние годы все больше исследований подтверждают, что гиповитаминоз D является независимым предиктором риска прогрессирования диабетической нейропатии [16]. Уже несколько десятилетий известно, что недостаток витамина D приводит к снижению всасывания кальция и вызывает застой в кишечнике. К сожалению, нарушение перистальтики повышает проницаемость кишечника, что приводит к увеличению высвобождения и переносу эндотоксинов из кишечной микробиоты [27]. Помимо воздействия на кишечный барьер, витамин D может изменять состав сообществ микробиоты посредством активации передачи сигналов через рецептор витамина D [28]. Экспрессированные в мышечной ткани и ЦНС, рецепторы связаны с врожденным иммунным ответом, который в некоторой степени оказывает положительное влияние на сохранение гомеостаза при нарушениях, связанных с невропатией [29]. В нескольких предыдущих работах показано, что высокие дозы добавок витамина D значительно способствуют уменьшению типичных видов патогенов и увеличению численности филотипов микробов в кишечнике [16]. В многочисленных исследованиях сообщалось, что добавление витамина D предотвращает дегенерацию нейронов и улучшает холодовую аллодинию,

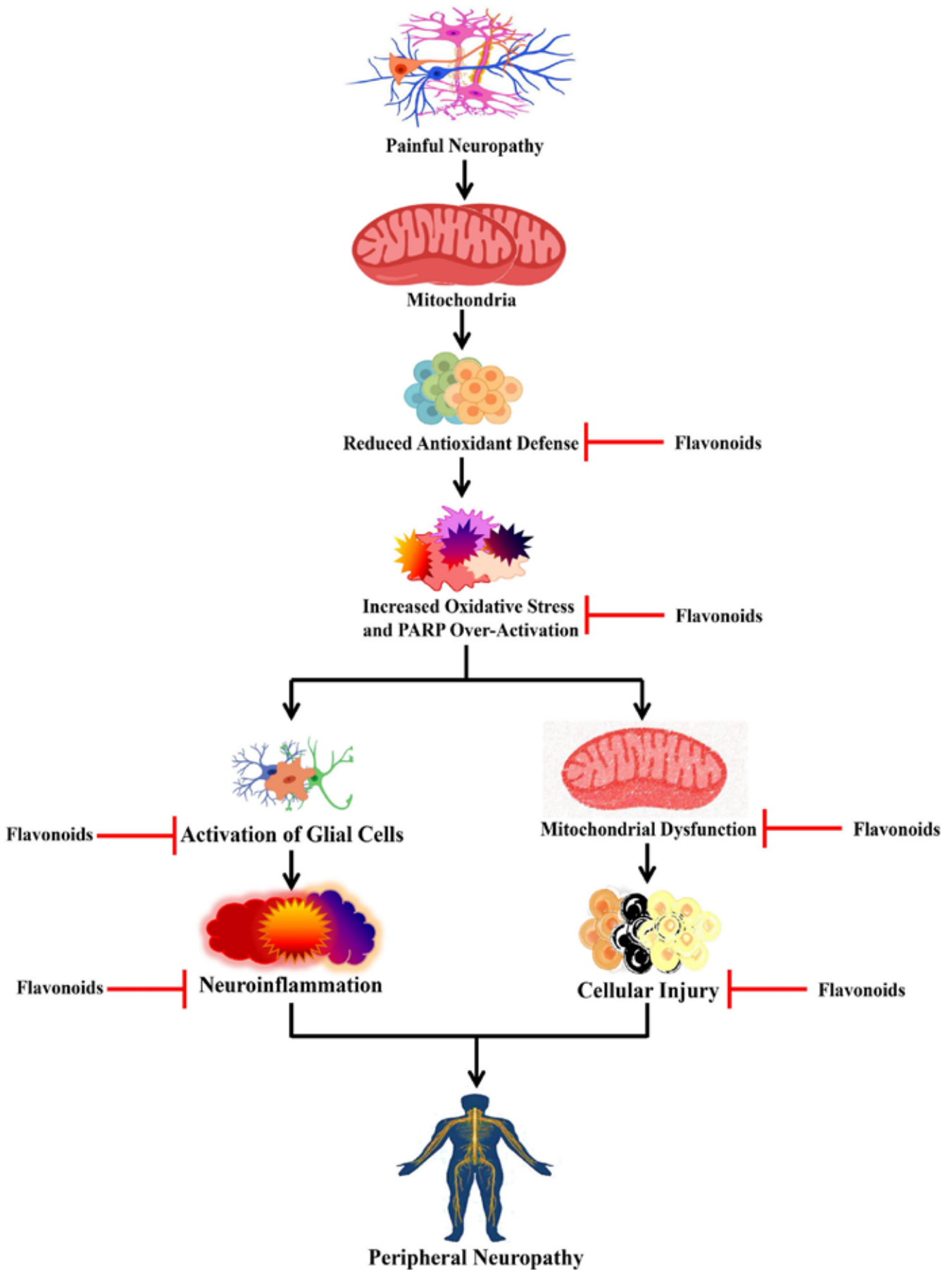


Рис. 9. Действие флаваноидов на патогенез нейропатической боли [22]

механическую и тепловую гипералгезию на крысиной модели НБ [30, 31]. Таким образом, восполнение дефицита витамина D может быть патогенетическим методом терапии НБ [16].

#### Витамины группы В

Витамины группы В, такие как тиамин (В<sub>1</sub>), пиридоксин (В<sub>6</sub>), фолиевая кислота (В<sub>9</sub>) и цианокобаламин (В<sub>12</sub>), играют решающую роль в различных физиологических процессах, таких как синтез ДНК и РНК, иммунитет и обмен веществ [32]. Комбинация биологически активных форм фолиевой кислоты, витаминов В<sub>12</sub> и В<sub>6</sub> апробирована в многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании с участием 214 пациентов с диабетической полинейропатией. Через 16 недель наблюдалось значительное улучшение общей оценки симптомов нейропатии (NTSS-6), где четыре из шести компонентов NTSS-6 представляют собой боль [33]. В другом исследовании 48 пациентам с периферической туннельной нейропатией давали ежедневную капсулу, содержащую коктейль монофосфатауридина, фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>, в течение двух месяцев. У пациентов в обсервационном исследовании наблюдалось значительное снижение общей оценки боли и снижение потребности в обезболивающей терапии для снятия боли [34]. Эти данные свидетельствуют о том, что комбинация витаминов группы В может быть эффективной при лечении НБ [26].

#### Магний

Потенциальное использование магния для лечения НБ представляет интерес, поскольку магний является антагонистом рецептора NMDA, ключевого рецептора в передаче боли. Например, было продемонстрировано, что магний подавляет фосфорилирование рецепторов NMDA спинного мозга у крыс с диабетической нейропатической болью и снижает термическую и тактильную аллодинию у крыс [35]. В исследовании на людях магний продемонстрировал противоречивые результаты, однако в случае рефрактерной к лечению НБ добавление магния может послужить хорошим средством для снижения выраженности болевого синдрома [26].

#### Агматин сульфат

Агматин сульфат — это особая форма аргинина, полученная из оригинальной аминокислоты при помощи декарбоксилирования (процесс удаления из соединения группы карбоновых кислот). Агматин оказывает благотворное воздействие за счет модуляции рецепторов нейротрансмиттеров, ключевых ионных каналов и мембранных транспортеров; об-

разования оксида азота (NO), участия в метаболизме полиаминов, модулирования сигнальных путей, влияния на матриксные металлопротеазы, ферменты, участвующие в гибели нервных клеток и НБ; и повышения образования конечного продукта гликирования, процесс, являющийся частью патогенеза нейропатии при сахарном диабете и нейродегенеративных заболеваниях [36]. Возможно, агматин может модулировать свои молекулярные мишени как на уровне периферической, так и ЦНС [37]. Пациенты с болевой формой диабетической полинейропатии принимали 2,67 г/день сульфата агматина в течение 2 месяцев. Среднее снижение интенсивности боли составило 26,0 балла, что соответствует уменьшению общей боли на 46,4 % ( $p < 0,00001$ ) [37]. Таким образом, результаты показывают, что добавление сульфата агматина к диете оказывает значительное влияние на снижение интенсивности НБ [37].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представляется рациональной следующая нутрициологическая поддержка для пациента, страдающего хронической НБ:

- Диета с низким содержанием FODMAP (ферментируемые олигосахариды, дисахариды, моносахариды и полиолы)
- Средиземноморская противовоспалительная диета
  - о Исключение продуктов с омега-6 ПНЖК
  - о Исключение продуктов с высоким гликемическим индексом
  - о Исключение продуктов, часто вызывающих непереносимость
- Употребление большого числа продуктов, содержащих флаваноиды
- Использование куркумина в качестве пряности
- Рекомендована оценка уровня витамина D и его восполнение при необходимости
- В качестве добавок можно использовать:
  - о Магний перорально отдельно или в комбинации с другими веществами, особенно для пациентов, страдающих НБ на фоне онкологического заболевания
  - о Витамины группы В, в частности 35 мг пиридоксаль-5-фосфата и 2,0 мг метилкобаламина, и в комбинации уридинмонофосфат, фолиевая кислота + витамин В<sub>12</sub>, можно использовать на протяжении 2 месяцев
  - о 2,67 г/день сульфата агматина в течение 2 месяцев
  - о Возможно, существует польза от ежедневного приема пищевой добавки омега-3 ПНЖК из 1800 мг EPA и 1200 мг DHA, однако необходимо проведение дальнейших исследований в этой области

Литература

- Scholz J, Finnerup NB, Attal N, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*. 2019;160(1):53-59. doi:10.1097/j.pain.0000000000001365
- Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain. *Nature reviews Disease primers*. 2017;3:17002. doi:10.1038/nrdp.2017.2
- Cavalli E, Mammana S, Nicoletti F, Bramanti P, Mazzon E. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2019;33:2058738419838383-2058738419838383. doi:10.1177/2058738419838383
- Jensen TS, Baron R, Haanpää M, et al. A new definition of neuropathic pain. *PAIN*. 2011;152(10). [https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2011/10000/A\\_new\\_definition\\_of\\_neuropathic\\_pain.8.aspx](https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2011/10000/A_new_definition_of_neuropathic_pain.8.aspx)
- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2015;14(2):162-173. doi:10.1016/S1474-4422(14)70251-0
- Bang S, Kim YS, Lee S, Park U, Kim TK, Choi Y. Prevalence of common causes of neuropathic pain in Korea: population-based observational study. *The Journal of international medical research*. 2020;48(7):300060519888102-300060519888102. doi:10.1177/0300060519888102
- Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *PAIN*. 2008;136(3). [https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2008/06150/Prevalence\\_of\\_chronic\\_pain\\_with\\_neuropathic.20.aspx](https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2008/06150/Prevalence_of_chronic_pain_with_neuropathic.20.aspx)
- van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies. *PAIN*. 2014;155(4). [https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2014/04000/Neuropathic\\_pain\\_in\\_the\\_general\\_population\\_\\_A.4.aspx](https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2014/04000/Neuropathic_pain_in_the_general_population__A.4.aspx)
- Tesfaye S, Boulton AJM, Dickenson AH. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. *Diabetes care*. 2013;36(9):2456-2465. doi:10.2337/dc12-1964
- Fields HL, Rowbotham M, Baron R. Postherpetic Neuralgia: Irritable Nociceptors and Deafferentation. *Neurobiology of Disease*. 1998;5(4):209-227. doi:https://doi.org/10.1006/nbdi.1998.0204
- Ji RR, Berta T, Nedergaard M. Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? *Pain*. 2013;154 Suppl 1(01):S10-S28. doi:10.1016/j.pain.2013.06.022
- Ji RR, Nackley A, Huh Y, Terrando N, Maixner W. Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. *Anesthesiology*. 2018;129(2):343-366. doi:10.1097/ALN.0000000000002130
- Taylor AMW, Castonguay A, Taylor AJ, et al. Microglia disrupt mesolimbic reward circuitry in chronic pain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2015;35(22):8442-8450. doi:10.1523/JNEUROSCI.4036-14.2015
- Campos ACP, Antunes GF, Matsumoto M, Pagano RL, Martinez RCR. Neuroinflammation, Pain and Depression: An Overview of the Main Findings. *Frontiers in Psychology*. 2020;11:1825. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2020.01825>
- Ward H, West SJ. Microglia: sculptors of neuropathic pain? *Royal Society open science*. 2020;7(6):200260. doi:10.1098/rsos.200260
- Lin B, Wang Y, Zhang P, Yuan Y, Zhang Y, Chen G. Gut microbiota regulates neuropathic pain: potential mechanisms and therapeutic strategy. *The Journal of Headache and Pain*. 2020;21(1):103. doi:10.1186/s10194-020-01170-x
- Zhou SY, Gilliland 3rd M, Wu X, et al. FODMAP diet modulates visceral nociception by lipopolysaccharide-mediated intestinal inflammation and barrier dysfunction. *The Journal of clinical investigation*. 2018;128(1):267-280. doi:10.1172/JCI92390
- Staudacher HM, Whelan K. The low FODMAP diet: recent advances in understanding its mechanisms and efficacy in IBS. *Gut*. 2017;66(8):1517. doi:10.1136/gutjnl-2017-313750
- McGinnis A, Ji RR. Can a Western high-fat diet lead to painful neuropathy? *Nature Metabolism*. 2021;3(6):735-736. doi:10.1038/s42255-021-00411-w
- Bunner AE, Wells CL, Gonzales J, Agarwal U, Bayat E, Barnard ND. A dietary intervention for chronic diabetic neuropathy pain: a randomized controlled pilot study. *Nutrition & Diabetes*. 2015;5(5):e158-e158. doi:10.1038/ntd.2015.8
- Allison DJ, Ditor DS. Maintenance of diet participation in individuals with spinal cord injury: effect on mood and neuropathic pain. *Spinal cord series and cases*. 2018;4:97. doi:10.1038/s41394-018-0131-2
- Uddin MdS, Mamun A al, Rahman MdA, et al. Exploring the Promise of Flavonoids to Combat Neuropathic Pain: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Implications. *Frontiers in Neuroscience*. 2020;14:478. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2020.00478>
- Shahid M, Subhan F, Ahmad N, Sewell RDE. The flavonoid 6-methoxyflavone allays cisplatin-induced neuropathic allodynia and hypoalgesia. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017;95:1725-1733. doi:https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.09.108
- Bertozzi MM, Rossaneis AC, Fattori V, et al. Diosmin reduces chronic constriction injury-induced neuropathic pain in mice. *Chemico-Biological Interactions*. 2017;273:180-189. doi:https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.06.014
- Choi Y, Kim W, Lee JS, Youn SJ, Lee H, Baik MY. Enhanced Antioxidant Capacity of Puffed Turmeric (*Curcuma longa* L.) by High Hydrostatic Pressure Extraction (HHPE) of Bioactive Compounds. *Foods (Basel, Switzerland)*. 2020;9(11):1690. doi:10.3390/foods9111690
- Abdelrahman KM, Hackshaw K v. Nutritional Supplements for the Treatment of Neuropathic Pain. *Biomedicines*. 2021;9(6):674. doi:10.3390/biomedicines9060674
- Ghareghani M, Reiter RJ, Zibara K, Farhadi N. Latitude, Vitamin D, Melatonin, and Gut Microbiota Act in Concert to Initiate Multiple Sclerosis: A New Mechanistic Pathway. *Frontiers in immunology*. 2018;9:2484. doi:10.3389/fimmu.2018.02484
- Kanhere M, Chassaing B, Gewirtz AT, Tangpricha V. Role of vitamin D on gut microbiota in cystic fibrosis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2018;175:82-87. doi:10.1016/j.jsbmb.2016.11.001
- Sari A, AkdoğanAltun Z, ArifogluKaraman C, Bilir Kaya B, Durmus B. Does Vitamin D Affect Diabetic Neuropathic Pain and Balance? *Journal of pain research*. 2020;13:171-179. doi:10.2147/JPR.S203176
- Poisbeau P, Aouad M, Gazzo G, et al. Cholecalciferol (Vitamin D3) Reduces Rat Neuropathic Pain by Modulating Opioid Signaling. *Molecular Neurobiology*. 2019;56(10):7208-7221. doi:10.1007/s12035-019-1582-6
- Banafshe HR, Khoshnoud MJ, Abed A, Saghazadeh M, Mesdaghinia A. Vitamin D supplementation attenuates the behavioral scores of neuropathic pain in rats. *Nutritional Neuroscience*. 2019;22(10):700-705. doi:10.1080/1028415X.2018.1435485
- Zarabian K, Wannon A, Chin M, Kogan M. The intersection between integrative medicine and neuropathic pain: A case report. *EXPLORE*. Published online 2021. doi:https://doi.org/10.1016/j.explore.2021.01.004
- Fonseca VA, Lavery LA, Thethi TK, et al. Metanx in Type 2 Diabetes with Peripheral Neuropathy: A Randomized Trial. *The American Journal of Medicine*. 2013;126(2):141-149. doi:https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.06.022
- Negrão L, Nunes P. Uridine monophosphate, folic acid and vitamin B12 in patients with symptomatic peripheral entrapment neuropathies. *Pain Management*. 2015;6(1):25-29. doi:10.2217/pmt.15.60
- Brill S, Sedgwick PM, Hamann W, di Vadi PP. Efficacy of intravenous magnesium in neuropathic pain. *British Journal of Anaesthesia*. 2002;89(5):711-714. doi:https://doi.org/10.1093/bja/aef266
- Piletz JE, Aricioglu F, Cheng JT, et al. Agmatine: clinical applications after 100 years in translation. *Drug Discovery Today*. 2013;18(17):880-893. doi:https://doi.org/10.1016/j.drudis.2013.05.017
- Rosenberg ML, Tohid V, Sherwood K, Gayen S, Medel R, Gilad GM. Evidence for Dietary Agmatine Sulfate Effectiveness in Neuropathies Associated with Painful Small Fiber Neuropathy. A Pilot Open-Label Consecutive Case Series Study. *Nutrients*. 2020;12(2):576. doi:10.3390/nu12020576

# Холинергический контроль воспаления, метаболической дисфункции и когнитивных нарушений при расстройствах, ассоциированных с ожирением: механизмы и новые терапевтические возможности

*Реферативный перевод*

**Источник:** *Frontiers in Neuroscience* 2019; 13:263

**Chang E.H.<sup>1,2</sup>, Chavan S.S.<sup>1,2</sup>, Pavlov V.A.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Центр биоэлектронной медицины и биомедицинских наук, институт медицинских исследований Фейнштейна, Northwell Health, Манхассет, Нью-Йорк, США, <sup>2</sup> Медицинская школа Дональда и Барбары Цукер, Hofstra / Northwell, Хемпстед, Нью-Йорк, США

В этом обзоре обобщена роль холинергической системы головного мозга и блуждающего нерва в регуляции метаболического гомеостаза и роль воспалительного рефлекса блуждающего нерва в контроле воспаления.

## **ГОЛОВНОЙ МОЗГ И БЛУЖДАЮЩИЙ НЕРВ В МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ И РОЛЬ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ МОДУЛЯЦИИ**

Одно из первых указаний на то, что головной мозг регулирует метаболизм в организме, было получено благодаря исследованиям, проведенным в XIX веке французским физиологом Клодом Бернаром. Он сообщил, что электрическая стимуляция дна четвертого желудочка мозга повышает концентрацию глюкозы в крови и индуцирует тип временного диабета, тем самым, связав головной

мозг с концентрацией глюкозы и диабетом (Bernard, 1855). Эта интересная связь между головным мозгом, метаболизмом организма и диабетом активно не изучалась, так как в сфере лечения диабета в последующем доминировал инсулин, открытый в 1923 году. Однако, недавние исследования дали новые важные сведения о роли головного мозга в контроле периферической метаболической функции и в контексте нарушений, обусловленных ожирением, включая диабет 2-го типа. Накапливающиеся доказательства показывают, что головной мозг тщательно отслеживает периферические метаболические процессы и играет ключевую роль в регуляции поступления энергии и метаболическом гомеостазе (Morton et al., 2006). Механизмы, участвующие в такой регуляции, сложны и включают сигнализацию посредством холецистокинина, лептина и ин-



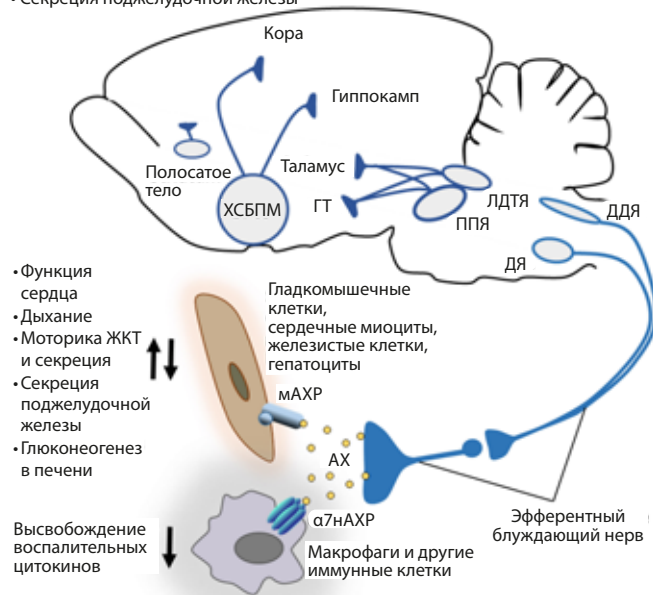
сулина, а также несколько циклов обратной связи, связанных с жировыми отложениями (Morton et al., 2006; van Dijk et al., 2011).

Холинергические нейроны базальных отделов переднего мозга иннервируют разные области коры, гиппокамп, миндалевидное тело и другие области (рис. 1). Помимо прочих, основные проекции холинергических нейронов в ядрах на границе среднего мозга и моста включают таламус и гипоталамус. Холинергические нейроны, расположенные в дорсальном двигательном ядре (ДДЯ) блуждающего нерва в стволе мозга и двойном ядре (ДЯ), создают периферические проекции аксонов в блуждающем нерве (рис. 1).

Блуждающий нерв — основной проводник, связывающий головной мозг и периферию при регуляции метаболизма (Berthoud, 2008; Andermann and Lowell, 2017; Metz and Pavlov, 2018). Чувствительные (афферентные) волокна в блуждающем нерве, тела клеток которых расположены в узловых ганглиях, передают сигналы изменения питательных и метаболических молекул, включая холецистокинин, лептин и глюкозу из желудочно-кишечного тракта и портальной системы печени в ствол мозга (Pavlov and Tracey, 2012; Kaelberer et al., 2018; рис. 2). Такое взаимодействие включает синаптическую передачу нервных импульсов в миллисекундном временном масштабе и более медленное гуморальное взаимодействие, измеряемое минутами. Эти сигналы поступают к ядру одиночного пути (ЯОП) в продолговатом мозге мозгового ствола, который анатомически и функционально связан с ДДЯ. Эфферентные (двигательные) холинергические нейроны блуждающего нерва берут начало от ДДЯ и ДЯ обеспечивают преганглионарную иннервацию внутренних органов, а также регулируют ряд жизненно важных сердечно-сосудистых, дыхательных и желудочно-кишечных функций, опосредуемых мускариновыми ацетилхолиновыми рецепторами (mAХР) на эффекторных сердечных миоцитах, гладкомышечных и железистых клетках (рис. 1). Блуждающий нерв со своими афферентными волокнами — основной медиатор насыщения и регулятор пищевого поведения (Smith et al., 1981; Berthoud, 2008; Owyang and Heldsinger, 2011; рис. 2). Недавнее исследование показало значительную эффективность имплантируемого устройства без батареи для стимуляции волокон блуждающего нерва (связанных с перистальтикой желудка) для снижения и поддержания веса у крыс (Yao et al., 2018). Эти данные дают основания предполагать возможность специфического воздействия на брюшные афферентные волокна блуждающего нерва биоэлектронными устройствами с целью лечения ожирения.

Регулирующие функции холинергической системы мозга (посредством nAХР и mAХР):

- Познание
- Пищевое поведение
- Нейровоспаление и периферическое воспаление
- Синтез гликогена
- Секретия поджелудочной железы



**Рис. 1.** Холинергическая система головного мозга: анатомия и функциональный контроль. Важные составляющие холинергической системы головного мозга — холинергическая система базальных отделов переднего мозга (ХСБПМ), состоящая из нескольких ядер на границе среднего мозга / моста и в стволе мозга, педункулопонтийного и латеродорсального тегментальных ядер (ППЯ и ЛДТЯ), и вставочные нейроны полосатого тела. Холинергические нейроны обеспечивают иннервацию разных областей коры, гиппокампа, миндалевидного тела, обонятельной луковицы, гипоталамуса (ГТ), таламуса и других областей. В дополнение к подробно описанной роли в регуляции когнитивных функций, холинергическая модуляция головного мозга участвует в регуляции аппетита и пищевого поведения, местных воспалительных реакциях мозга (нейровоспалении), синтезе гликогена в печени, секреции поджелудочной железы и контроле периферического воспаления (по механизмам, опосредованным блуждающим нервом). Холинергические нейроны в дорсальном двигательном ядре (ДДЯ) блуждающего нерва в стволе мозга и двойном ядре (ДЯ) проецируют аксоны в преганглионарные эфферентные волокна блуждающего нерва. Эти длинные волокна взаимодействуют с короткими постганглионарными нейронами в внутри иннервируемых органов или вблизи них, включая сердце, легкие, желудочно-кишечный тракт, печень и поджелудочную железу. Ацетилхолин (АХ), высвобождающийся из этих нейронов, взаимодействует с мускариновыми ацетилхолиновыми рецепторами (mAХР) на клетках-мишенях и регулирует несколько метаболических функций. АХ также регулирует (подавляет) высвобождение воспалительных цитокинов и воспаление посредством альфа-7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (α7nAХР) или иммунных клеток. (Показан мозг грызуна, так как значительная часть представленной информации основана на доклинических исследованиях).

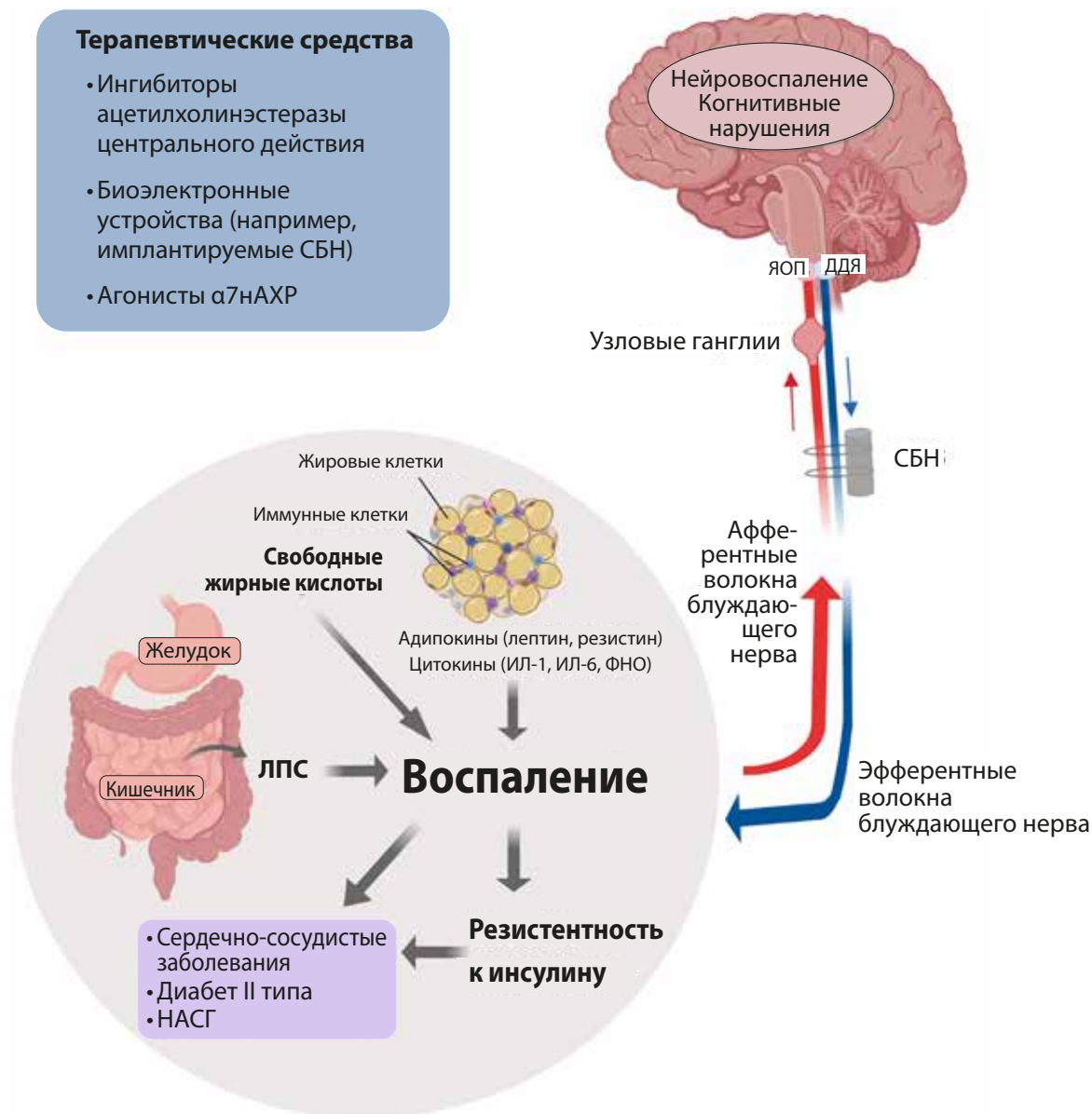
## ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ МОДУЛЯЦИЯ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА И ГОЛОВНОГО МОЗГА В КОНТРОЛЕ ВОСПАЛЕНИЯ

Воспаление — жизненно необходимая физиологическая реакция на вредоносные раздражители, включая внедрение патогенных микроорганизмов и повреждение тканей, в котором участвует ряд процессов и путей, включая активацию специфических иммунных клеток (например, нейтрофилов и макрофагов) и высвобождение посредников воспаления (цитокинов и хемокинов) (Chen and Nunez, 2010; Olofsson et al., 2017). Обычно воспаление — это локальное событие, после разрешения которого гомеостаз организма восстанавливается (Chen and Nunez, 2010; Serhan and Levy, 2018). Однако разные формы неразрешившегося, усилившегося или хронического воспаления вызывают вторичные повреждения тканей и опосредуют патогенез при сепсисе, воспалительном заболевании кишечника (ВЗК), ревматоидном артрите и многих других заболеваниях (Firestein, 2003; Tracey, 2007; Chavan and Tracey, 2017). Таким образом, контроль воспаления имеет решающее значение для профилактики болезни и является хорошей стратегией ее лечения. В дополнение к иммунной и гормональной регуляции, исследования за последние 20 лет показали важную роль нервных механизмов, опосредованных блуждающим нервом, в контроле воспаления (Chavan and Tracey, 2017). Несколько исследований показали возможность активации нейронов блуждающего нерва цитокинами, в том числе, интерлейкином  $1\beta$  (ИЛ- $1\beta$ ), фактором некроза опухолей (ФНО) и другими воспалительными молекулами (Goehler et al., 2000; Steinberg et al., 2016; Zanos et al., 2018). Информация об этих периферических воспалительных изменениях передается в ствол мозга и генерируется ответ в виде холинергических противовоспалительных импульсов по механизму рефлекторной дуги (Tracey, 2002).

На основании этих исследований появилась концепция физиологического механизма иммунной регуляции, называемого воспалительным рефлексом (Tracey, 2002). Эфферентная часть этого механизма получила название холинергического противовоспалительного пути (Vorovikova et al., 2000; Pavlov et al., 2003). Электрическая стимуляция блуждающего нерва (СБН) использовалась в качестве инструмента изучения противовоспалительной роли блуждающего нерва, иннервирующего печень, желудочно-кишечный тракт, поджелудочную железу и другие органы в экспериментах на животных (Vorovikova et al., 2000; de Jonge et al., 2005; Bonaz et al., 2018; Metz and Pavlov, 2018). Холинергическая модуляция ведет к подавлению высвобождения воспалительных цитокинов посредством  $\alpha 7$ нАХР-опосредованной

сигнализации (Wang et al., 2003; Olofsson et al., 2012) и внутриклеточных механизмов, включая подавление ядерной транслокации NF- $\kappa$ B и активацию JAK2/STAT3 (рис. 3) (Guarini et al., 2004; de Jonge et al., 2005; Parrish et al., 2008). Кроме того, недавние исследования показали опосредующую роль ингибирования инфламмосомы и сигнализации цАМФ (Tarnawski et al., 2018). Открытие функциональной корреляции между блуждающим и селезеночным нервами и обнаружение подгруппы селезеночных Т-лимфоцитов, содержащих фермент холинацетилтрансферазу, в качестве источника ацетилхолина в этой цепи значительно улучшило наше понимание воспалительного рефлекса (Rosas-Ballina et al., 2011; рис. 3). Определение роли альфа-7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов ( $\alpha 7$ нАХР) как посредника в воспалительном рефлексе послужило поводом к ряду исследований, показавших противовоспалительную эффективность агонистов  $\alpha 7$ нАХР и их способность облегчать течение болезни в экспериментах с моделированием воспалительных заболеваний на мышах (Pavlov et al., 2007; Parrish et al., 2008; Pavlov and Tracey, 2015). Несколько исследований также показали, что воспалительный рефлекс и его эфферентная часть — холинергический противовоспалительный путь — можно активировать посредством сигнализации с участием мАХР в головном мозге. Противовоспалительное и благоприятное метаболическое действие лигандов мАХР центрального действия и ингибитора ацетилхолинэстеразы (АХЭ) галантамина показано в экспериментах с моделированием эндотоксемии, ВЗК, геморрагического шока, волчанки и других заболеваний на мышах и связано с воспалительным рефлексом (Pavlov et al., 2006, 2009; Lee et al., 2010; Ji et al., 2014; Munyaka et al., 2014; Rosas-Ballina et al., 2015; Pham et al., 2018). В дополнение к галантамину существуют другие ингибиторы АХЭ с противовоспалительным эффектом и холинергические препараты, клинически одобренные для лечения болезни Альцгеймера, такие как донепезил и ривастигмин (Lataro et al., 2015; Pavlov and Tracey, 2015; Zhang et al., 2016).

В дополнение к периферическому воспалению, в ответ на повреждение тканей и патогенные микроорганизмы также развивается воспаление в центральной нервной системе и, в частности, в головном мозге. Постоянное нейровоспаление — характерная особенность травмы головного мозга, сепсиса, рассеянного склероза, других нейродегенеративных и прочих заболеваний (Amor et al., 2014; Borst et al., 2018; Pavlov et al., 2018). Также найдена связь между воспалением, нейровоспалением и когнитивными нарушениями (Nizri et al., 2008; Terrando et al., 2011; Miller and Spencer, 2014; McManus and Heneka, 2017;



**Рис. 2.** Холинергический контроль воспаления и метаболические нарушения при заболеваниях, обусловленных ожирением. Воспаление при ожирении — основной фактор, способствующий резистентности и другим метаболическим нарушениям и связанный с повышенным риском сердечно-сосудистого заболевания, диабета 2 типа, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и других нарушений. Основные факторы, способствующие этому неспецифическому хроническому воспалению: адипокины и цитокины, высвобождающиеся из увеличенных адипоцитов и иммунных клеток, инфильтрирующих белую жировую ткань увеличенного объема; липополисахариды (ЛПС) в результате изменений микробиоты и повышения проницаемости кишечника; и повышенная концентрация свободных жирных кислот. Воспаление и нейровоспаление при ожирении также связаны с когнитивными нарушениями. Блуждающий нерв — основной проводник для связи между головным мозгом и периферией. Афферентные (чувствительные) нейроны, находящиеся в узловых ганглиях и оканчивающиеся в ЯОП, воспринимают изменения периферических воспалительных и метаболических молекул и передают эту информацию мозгу. Модуляция посредством эфферентных холинергических волокон, берущих начало в дорсальном двигательном ядре (ДДЯ), играет важную роль в контроле воспаления и метаболических нарушений. Холинергическая система мозга также участвует в регуляции познавательной функции и контроле нейровоспаления. Холинергическую модуляцию в мозге и на периферии (блуждающий нерв) можно исследовать на предмет терапевтической пользы при ожирении и связанных с ним нарушениях. Доклинические и клинические исследования показали эффективность галантамина и других ингибиторов ацелихолинэстеразы центрального действия, биоэлектронной СБН и агонистов альфа-7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов ( $\alpha 7$ НАХР) в облегчении воспаления, метаболических нарушений, нейровоспаления и улучшении когнитивной функции.

Borst et al., 2018). Следует отметить, что галантамин, ривастигмин и донепезил показали свою способность облегчать нейровоспаление и улучшать когнитивную функцию в доклинических исследованиях (Nizri et al., 2008; Dasuri et al., 2016; Wang et al., 2018; **рис. 2**). Кроме того, совсем недавнее исследование показало, что в дополнение к подавлению периферического воспаления, СБН также облегчает нейровоспаление и когнитивную дисфункцию при эндотоксемии у мышей (Huffman et al., 2019).

### **ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ, СВЯЗАННОГО С ОЖИРЕНИЕМ, И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ**

Хроническое неспецифическое воспаление — характерная патологическая особенность ожирения и метаболического синдрома (МС) (Eckel et al., 2005; Tilg and Moschen, 2006; Nathan, 2008; Gregor and Hotamisligil, 2011; Lumeng and Saltiel, 2011; Pavlov and Tracey, 2012). Воспаление и ожирение проявляются повышением концентрации классических воспалительных цитокинов в крови, таких как ФНО, и изменением концентрации адипокинов, включая лептин, резистин и адипонектин (Tilg and Moschen, 2006; Lumeng and Saltiel, 2011; Pavlov and Tracey, 2012). Известно, что основным источником цитокинов и адипокинов, вносящих вклад в это неспецифическое воспаление, является белая жировая ткань увеличенного объема в области живота при ожирении, и взаимное влияние метаболически активных адипоцитов и иммунных клеток, инфильтрирующих жировую ткань, включая макрофаги, нейтрофилы и Т-лимфоциты (Tilg and Moschen, 2006; Nishimura et al., 2009; Pavlov and Tracey, 2012; Engin, 2017; **рис. 2**). И увеличенные адипоциты, и инфильтрирующие иммунные клетки высвобождают воспалительные цитокины, такие как ФНО, ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 (Pavlov and Tracey, 2012; Engin, 2017). При ожирении также обнаружены повышенные концентрации липополисахаридов в крови (ЛПС, эндотоксин) (Cani et al., 2007). С такой «метаболической эндотоксемией» связаны изменения микробиоты в кишечнике (повышение численности микробиоты, содержащей ЛПС) в результате жирного рациона и повышения веса тела, а также последующее повышение проницаемости кишечника, также сильно способствующее воспалению при ожирении (Cani et al., 2007; Cani and Delzenne, 2009; Delzenne et al., 2011). ЛПС, действующие по механизму, опосредованному толл-подобным рецептором 4 (TLR4), запускают высвобождение ФНО и других воспалительных цитокинов, опосредуя воспалительные сигналы в печени, скелетных мышцах и жировой ткани (Cani et al., 2007; Castanon et al., 2014). Еще один важный фактор, способствующий воспалению и другим мета-

болическим нарушениям при ожирении — высокая концентрация свободных жирных кислот (Lumeng and Saltiel, 2011). Действуя на адипоциты, макрофаги и гепатоциты по механизмам, опосредованным TLR4, свободные жирные кислоты запускают внутриклеточную сигнализацию, приводящую к активации ядерного фактора  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ) и повышению высвобождения ФНО и других воспалительных цитокинов (Shi et al., 2006; Baker et al., 2011; Lumeng and Saltiel, 2011; Pavlov and Tracey, 2012). Воспаление при ожирении связано с резистентностью к инсулину (Cani et al., 2007; Shoelson et al., 2007; Olefsky and Glass, 2010; Vandanmagsar et al., 2011). Например, показано, что ФНО непосредственно индуцирует резистентность к инсулину (Hotamisligil et al., 1993; Hotamisligil et al., 1996). Кроме того, обусловленное ожирением воспаление и резистентность к инсулину связаны с жировой дистрофией печени и развитием неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) (Shoelson et al., 2007; Carter-Kent et al., 2008; Lumeng and Saltiel, 2011; Schuppan and Schattenberg, 2013; **рис. 2**).

Как отмечалось выше, воспалительный рефлекс можно активировать холинергическим препаратом центрального действия, ингибитором АХЭ галантамином (Pavlov et al., 2009; Ji et al., 2014; Pham et al., 2018). Галантамин облегчает воспаление и снижает метаболические нарушения в модели ожирения и МС, индуцированного жирным кормом (Satapathy et al., 2011). Введение галантамина мышам с развившимся ожирением (после 8 недель кормления жирным кормом) значительно снижает концентрацию в плазме ИЛ-6, CCL2, лептина и резистина, а также снижает вес, потребление корма и брюшные жировые отложения (Satapathy et al., 2011). Галантамин также снижает концентрацию глюкозы в крови, инсулина и холестерина в плазме и снижает резистентность к инсулину и жировое перерождение печени у этих мышей (Satapathy et al., 2011). Недавняя работа также показала, что галантамин обладает противодиабетическим действием в экспериментах на мышах (Ali et al., 2015; Hanes et al., 2015).

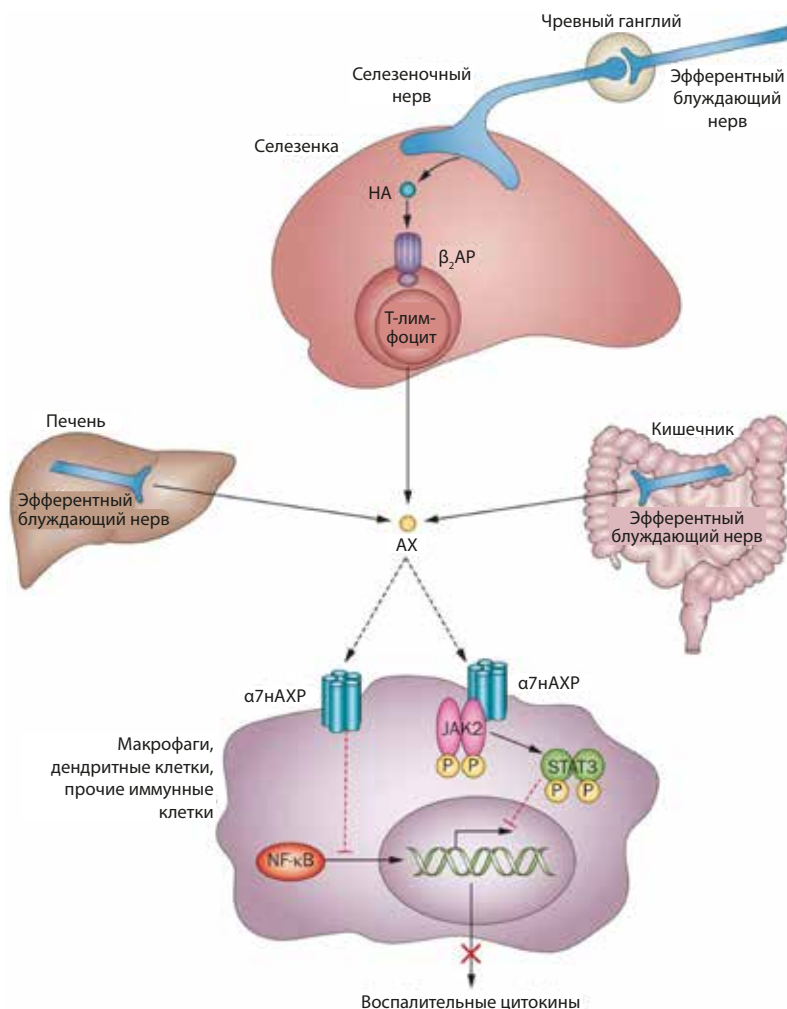
### **НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ОЖИРЕНИЕМ: СВЯЗЬ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ С ЛЕЧЕНИЕМ**

В дополнение к периферическому воспалению, ожирение связано с нейровоспалением (Miller and Spencer, 2014; Guillemot-Legris and Muccioli, 2017; Lainez et al., 2018; **рис. 2**). Это нейровоспаление возникает в различных структурах мозга, включая гипоталамус, гиппокамп, миндалевидное тело, неокортекс и мозжечок, и есть данные в пользу его поло-

вой специфичности (Miller and Spencer, 2014; Guillemot-Legrис and Muccioli, 2017; Lainez et al., 2018). В этих областях мозга ожирение, индуцированное рационом, сопровождается повышенным уровнем воспалительных цитокинов вместе с более высокой экспрессией NF- $\kappa$ B и TLR4, двух важных молекулярных медиаторов врожденного иммунного ответа (Biessels et al., 2014). В этом типе нейровоспаления могут участвовать периферические иммунные клетки (Miller and Spencer, 2014; Lainez et al., 2018), и существуют доказательства, что периферическое воспаление провоцирует воспаление мозга (Miller and Spencer, 2014; Guillemot-Legrис and Muccioli, 2017). Исследования выявили связь между ожирением и когнитивными нарушениями; как воспаление, так и нейровоспаление могут играть роль посредников в этом контексте (Pistell et al., 2010; Sellbom and Gunstad, 2012; Miller and Spencer, 2014). Также была показана связь ожирения и диабетических нарушений с повышенным риском развития деменции (Whitmer et al., 2005; Strachan et al., 2011; Biessels et al., 2014).

### ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ПРИМЕЧАНИЯ

При ожирении и связанных с ним состояниях нарушение иммунной и метаболической регуляции приводит к хроническому системному воспалению, нейровоспалению, усилению резистентности к инсулину, жировому перерождению печени, когнитивным нарушениям и другим патологическим проявлениям. Лучшее понимание этой сложной патологии требует новых данных о регулирующей роли нервной системы. Нейронные связи, включая холинергическую сигнализацию блуждающего нерва, играют основную роль в контроле метаболического и иммунного гомеостаза (рис. 1–3). Холинергическая модуляция блуждающего нерва в составе воспалительного рефлекса играет важную регулирующую роль во взаимном влиянии иммунных и метаболических изменений при нарушениях, обусловленных ожирением. Активация холинергической модуляции с помощью СБН, агонистов  $\alpha$ 7нАХР и препаратов центрального действия,



**Рис. 3.** Молекулярные механизмы холинергического контроля воспаления. Активность эфферентных волокон блуждающего нерва преобразуется в опосредованную катехоламинами активацию высвобождения Т-клеточного АХ в селезенке и прямое высвобождение АХ из эфферентных окончаний блуждающего нерва в других органах. Ингибирование ядерной транслокации NF- $\kappa$ B и активация JAK2-STAT3-опосредованного сигнального каскада в макрофагах и других иммунных клетках участвует в холинергическом  $\alpha$ 7нАХР-опосредованном контроле выработки воспалительных цитокинов. АХ ацетилхолин;  $\beta$ 2АР,  $\beta$ 2-адренорецептор; JAK2, янус-киназа 2;  $\alpha$ 7нАХР,  $\alpha$ -7 никотиновый ацетилхолиновый рецептор; НА, норадреналин; NF- $\kappa$ B, ядерный фактор  $\kappa$ B; STAT3, переносчик сигнала и активатор транскрипции 3. (Этот рисунок изначально опубликован в *Nature Reviews Endocrinology*. 2012; 8: 743–754 и используется здесь в соответствии с законами об авторских правах Springer Nature о повторном использовании собственной работы автора.)

таких как галантамин, приводит к противовоспалительному действию, снижению резистентности к инсулину и уменьшению стеатоза печени, а также другим благоприятным эффектам в экспериментах на мышах с моделированием ожирения, МС, НАСГ и диабета 2 типа. Значительный пласт доклинических данных и тот факт, что ингибиторы АХЭ центрального действия и СБН уже применяются в клинической практике, дают обоснования

для расширения таких подходов на клиническую практику лечения ожирения. Недавнее клиническое исследование галантамина при МС показало возможность внедрения результатов этого исследования в практику, а также противовоспалительные и благоприятные метаболические эффекты ингибиторов АХЭ (Consolim-Colombo et al., 2017). Усиление холинергической модуляции под действием этих препаратов и применение СБН для облегчения патологии мозга, связанной с ожирением, включая нейровоспа-

ление и ухудшение когнитивной функции у людей — осуществимые подходы, которые еще предстоит изучить. Недавние открытия нейронных связей между кишечником и головным мозгом, включающих блуждающий нерв (Han et al., 2018; Kaelberer et al., 2018), и будущие исследования на основе достижений молекулярной генетики (Olofsson and Tracey, 2017; Pavlov and Tracey, 2019) должны улучшить наше понимание нервной регуляции иммунитета и метаболизма, а также ее значения при ожирении.

### Комментарий главного редактора

Одним из препаратов, повышающих уровень ацетилхолина, является ипидакрин (референтный препарат **Нейромидин**, OlainFarm, Латвия). Это производное 4-аминопиридина, особый представитель антихолинэстеразных препаратов, который, обладая способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, оказывает терапевтическое воздействие, как на периферическое, так и центральное звено нервной системы [1]. Доказанным эффектом препарата является влияние на нервно-мышечную передачу, процессы разрастания нервных волокон (спраутинг и арборизацию) и восстановление функций поврежденных нервных волокон [2]. Нейромидин включен в стандарты и рекомендации по лечению радикулопатий и мононейропатий [3, 4]. В последнее время активно обсуждается роль холинергической системы в модуляции боли как на спинальном, так и центральном уровне [5]. Вероятнее всего, именно этим механизмом можно объяснить продемонстрированный в целом ряде клинических исследований обезболивающий эффект Нейромидина при нейропатиях, полинейропатиях и радикулярном поражении поясничной локали-

зации. Помимо уменьшения неврологического дефицита также отмечается регресс боли, парестезий, крампи [6]. Описанные выше эффекты Нейромидина связаны с обратимым ингибированием ацетилхолинэстеразы и блокадой калиевых каналов пресинаптической мембраны, которая, в свою очередь, приводит к увеличению выброса нейромедиатора в синаптическую щель. В результате реализуются четыре основных эффекта Нейромидина: стимуляция пресинаптического нервного волокна, увеличение выброса нейромедиатора в синаптическую щель, уменьшение разрушения медиатора ацетилхолина ферментом и повышение активности постсинаптической клетки прямым мембранным и опосредованным медиаторным воздействием [6]. Вполне вероятно, что, по крайней мере, частично, клиническая эффективность Нейромидина при этих нарушениях может быть связана с его противовоспалительной (антицитокиновой) активностью по механизмам, описанным в статье.

Схема терапии Нейромидином предполагает ступенчатый подход: подкожное или внутримышечное введение раствора в течение 10–15 дней с последующим переходом на таблетированную

форму сроком на 2–6 месяцев, в зависимости от нозологии и тяжести заболевания [1]. Такая схема лечения позволяет добиться наилучшего результата и способствует сокращению сроков лечения [7]. Полученные данные показывают высокий потенциал Нейромидина в качестве нейрореабилитационного препарата и модулятора нейропластичности. Вместе с тем, безусловно, требуется проведение дополнительных исследований для более подробного изучения механизма действия препарата.

#### Литература

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Нейромидин таблетки 20 мг от 28.09.2018 г.
2. Строчков И.А. и соавт. Активация холинергической иннервации в лечении заболеваний периферической и центральной нервной системы. Журнал неврологии и психиатрии. 2013. № 6. С. 91–98.
3. Федеральные клинические рекомендации по лечению мононейропатий, 2017 г., коллектив авторов.
4. Приказ Минздрава России от 24.12.2012 №1547 «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при поражении межпозвоночного диска и других отделов позвоночника с радикулопатией (консервативное лечение)».
5. Naser P. V., Kumer R. Molecular, Cellular and Circuit Basis of Cholinergic Modulation of Pain. Neuroscience. 2018 Sep 1; 387:135–148.
6. Дамулин И.В. и соавт. Нейромидин в клинической практике. Изд-во «МИА», 2-е издание, 2016 г., 60 стр.
7. Сулейманова С.Ю. и соавт. Оценка эффективности Нейромидина у больных с поясничной дорсалгией. Медицинский журнал Западного Казахстана № 1–2 (38). 2013 г. С. 101–103.

**Литература**

- Aguilar M., Bhuket T., Torres S., Liu B., and Wong R. J. (2015). Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003–2012. *JAMA* 313, 1973–1974. doi: 10.1001/jama.2015.4260
- Ali M. A., El-Abhar H. S., Kamel M. A., and Attia A. S. (2015). Antidiabetic effect of galantamine: novel effect for a known centrally acting drug. *PLoS One* 10:e0134648. doi: 10.1371/journal.pone.0134648
- Amor S., Peferoen L. A., Vogel D. Y., Breur M., van der Valk P., Baker D., et al. (2014). Inflammation in neurodegenerative diseases—an update. *Immunology* 142, 151–166. doi: 10.1111/imm.12233
- Andermann M. L., and Lowell B. B. (2017). Toward a wiring diagram understanding of appetite control. *Neuron* 95, 757–778. doi: 10.1016/j.neuron.2017.06.014
- Baker R. G., Hayden M. S., and Ghosh S. (2011). NF- $\kappa$ B, inflammation, and metabolic disease. *Cell Metab.* 13, 11–22. doi: 10.1016/j.cmet.2010.12.008
- Ballinger E. C., Ananth M., Talmage D. A., and Role L. W. (2016). Basal forebrain cholinergic circuits and signaling in cognition and cognitive decline. *Neuron* 91, 1199–1218. doi: 10.1016/j.neuron.2016.09.006
- Ben-Menachem E. (2001). Vagus nerve stimulation, side effects, and long-term safety. *J. Clin. Neurophysiol.* 18, 415–418. doi: 10.1097/00004691-200109000-00005
- Bernard C. (1855). *Leçons de Physiologie Expérimentale Appliquée à la Médecine: Faites au Collège de France*. Paris: Hachette Livre. doi: 10.5962/bhl.title.1818
- Berthoud H. R. (2008). The vagus nerve, food intake and obesity. *Regul. Pept.* 149, 15–25. doi: 10.1016/j.regpep.2007.08.024
- Biessels G. J., Strachan M. W., Visseren F. L., Kappelle L. J., and Whitmer R. A. (2014). Dementia and cognitive decline in type 2 diabetes and prediabetic stages: towards targeted interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2, 246–255. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70088-3
- Bonaz B. (2018). Is there a place for vagus nerve stimulation in inflammatory bowel diseases? *Bioelectron. Med.* 4:4. doi: 10.1186/s42234-018-0004-9
- Bonaz B., Bazin T., and Pellissier S. (2018). The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. *Front. Neurosci.* 12:49. doi: 10.3389/fnins.2018.00049
- Bonaz B., Sinniger V., Hoffmann D., Clarençon D., Mathieu N., Dantzer C., et al. (2016). Chronic vagus nerve stimulation in Crohn's disease: a 6-month follow-up pilot study. *Neurogastroenterol. Motil.* 28, 948–953. doi: 10.1111/nmo.12792
- Borovikova L. V., Ivanova S., Zhang M., Yang H., Botchkina G. I., Watkins L. R., et al. (2000). Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 405, 458–462. doi: 10.1038/35013070
- Borst K., Schwabenland M., and Prinz M. (2018). Microglia metabolism in health and disease. *Neurochem. Int.* doi: 10.1016/j.neuint.2018.11.006 [Epub ahead of print].
- Burne J. G., Faught E., Knowlton R., Morawetz R., and Kuzniecky R. (2002). Weight loss associated with vagus nerve stimulation. *Neurology* 59, 463–464. doi: 10.1212/WNL.59.3.463
- Cancello R., Zulian A., Maestrini S., Mencarelli M., Della Barba A., Invitti C., et al. (2012). The nicotinic acetylcholine receptor  $\alpha 7$  in subcutaneous mature adipocytes: downregulation in human obesity and modulation by diet-induced weight loss. *Int. J. Obes.* 36, 1552–1557. doi: 10.1038/ijo.2011.275
- Cani P. D., Amar J., Iglesias M. A., Poggi M., Knauf C., Bastelica D., et al. (2007). Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 56, 1761–1772. doi: 10.2337/db06-1491
- Cani P. D., and Delzenne N. M. (2009). The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr. Pharm. Des.* 15, 1546–1558. doi: 10.2174/138161209788168164
- Carnethon M. R., Jacobs D. R. Jr., Sidney S., and Liu K. (2003). Influence of autonomic nervous system dysfunction on the development of type 2 diabetes: the CARDIA study. *Diabetes Care* 26, 3035–3041. doi: 10.2337/diacare.26.11.3035
- Carter-Kent C., Zein N. N., and Feldstein A. E. (2008). Cytokines in the pathogenesis of fatty liver and disease progression to steatohepatitis: implications for treatment. *Am. J. Gastroenterol.* 103, 1036–1042. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01709.x
- Castanon N., Lasselín J., and Capuron L. (2014). Neuropsychiatric comorbidity in obesity: role of inflammatory processes. *Front. Endocrinol.* 5:74. doi: 10.3389/fendo.2014.00074
- Chang S. H., Stoll C. R., Song J., Varela J. E., Eagon C. J., and Colditz, G. A. (2014). The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003–2012. *JAMA Surg.* 149, 275–287. doi: 10.1001/jamasurg.2013.3654
- Chavan S. S., Pavlov V. A., and Tracey K. J. (2017). Mechanisms and therapeutic relevance of neuro-immune communication. *Immunity* 46, 927–942. doi: 10.1016/j.immuni.2017.06.008
- Chavan S. S., and Tracey K. J. (2017). Essential neuroscience in immunology. *J. Immunol.* 198, 3389–3397. doi: 10.4049/jimmunol.1601613
- Chen G. Y., and Nunez G. (2010). Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat. Rev. Immunol.* 10, 826–837. doi: 10.1038/nri2873
- Consolim-Colombo F. M., Sangaletti C. T., Costa F. O., Morais T. L., Lopes H. F., Motta J. M., et al. (2017). Galantamine alleviates inflammation and insulin resistance in patients with metabolic syndrome in a randomized trial. *JCI Insight* 2:93340. doi: 10.1172/jci.insight.93340
- Dantzer R. (2018). Neuroimmune interactions: from the brain to the immune system and vice versa. *Physiol. Rev.* 98, 477–504. doi: 10.1152/physrev.00039.2016
- Dasuri K., Zhang L., Kim S. O., Bruce-Keller A. J., and Keller J. N. (2016). Dietary and donepezil modulation of mTOR signaling and neuroinflammation in the brain. *Biochim. Biophys. Acta* 1862, 274–283. doi: 10.1016/j.bbdis.2015.11.002
- de Jonge W. J., van der Zanden E. P., The F. O., Bijlsma M. F., van Westerloo D. J., Binnink R. J., et al. (2005). Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2-STAT3 signaling pathway. *Nat. Immunol.* 6, 844–851. doi: 10.1038/ni1229
- Delzenne N. M., Neyrinck A. M., Backhed F., and Cani P. D. (2011). Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. *Nat. Rev. Endocrinol.* 7, 639–646. doi: 10.1038/nrendo.2011.126
- Eckel R. H., Grundy S. M., and Zimmet P. Z. (2005). The metabolic syndrome. *Lancet* 365, 1415–1428. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66378-7
- Engin A. (2017). The pathogenesis of obesity-associated adipose tissue inflammation. *Adv. Exp. Med. Biol.* 960, 221–245. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5\_9
- Esser N., Paquot N., and Scheen A. J. (2015). Anti-inflammatory agents to treat or prevent type 2 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Expert Opin. Investig. Drugs* 24, 283–307. doi: 10.1517/13543784.2015.974804
- Firestein G. S. (2003). Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 423, 356–361. doi: 10.1038/nature01661
- Gautam D., Han S. J., Hamdan F. F., Jeon J., Li B., Li J. H., et al. (2006). A critical role for beta cell M3 muscarinic acetylcholine receptors in regulating insulin release and blood glucose homeostasis in vivo. *Cell Metab.* 3, 449–461. doi: 10.1016/j.cmet.2006.04.009
- Goehler L. E., Gaykema R. P., Hansen M. K., Anderson K., Maier S. F., and Watkins L. R. (2000). Vagal immune-to-brain communication: a visceral chemosensory pathway. *Auton. Neurosci.* 85, 49–59. doi: 10.1016/S1566-0702(00)00219-8
- Goldfine A. B., Fonseca V., and Shoelson S. E. (2011). Therapeutic approaches to target inflammation in type 2 diabetes. *Clin. Chem.* 57, 162–167. doi: 10.1373/clinchem.2010.148833
- Gregor M. F., and Hotamisligil G. S. (2011). Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu. Rev. Immunol.* 29, 415–445. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101322
- Groves D. A., and Brown V. J. (2005). Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 29, 493–500. doi: 10.1016/j.neubiorev.2005.01.004
- Grundy S. M. (2008). Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 28, 629–636. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.151092
- Guarini S., Cainazzo M. M., Giuliani D., Mioni C., Altavilla D., Marini H., et al. (2004). Adrenocorticotropin reverses hemorrhagic shock in anesthetized rats through the rapid activation of a vagal anti-inflammatory pathway. *Cardiovasc. Res.* 63, 357–365. doi: 10.1016/j.cardiores.2004.03.029
- Guilherme A., Henriques F., Bedard A. H., and Czech M. P. (2019). Molecular pathways linking adipose innervation to insulin action in obesity and diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol.* doi: 10.1038/s41574-019-0165-y [Epub ahead of print].
- Guillemot-Legrís O., and Muccioli G. G. (2017). Obesity-induced neuroinflammation: beyond the hypothalamus. *Trends Neurosci.* 40, 237–253. doi: 10.1016/j.tins.2017.02.005
- Hampel H., Mesulam M. M., Cuello A. C., Farlow M. R., Giacobini E., Grossberg G. T., et al. (2018). The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain* 141, 1917–1933. doi: 10.1093/brain/awy132
- Han W., Tellez L. A., Perkins M. H., Perez I. O., Qu T., Ferreira J., et al. (2018). A neural circuit for gut-induced reward. *Cell* 175, 665–678.e23. doi: 10.1016/j.cell.2018.08.049
- Hanes W. M., Olofsson P. S., Kwan K., Hudson L. K., Chavan, S. S., Pavlov, V. A., et al. (2015). Galantamine attenuates type 1 diabetes and inhibits antiinsulin antibodies in non-obese diabetic mice. *Mol. Med.* 21, 702–708. doi: 10.2119/molmed.2015.00142
- Heneka M. T., Carson M. J., El Khoury J., Landreth G. E., Brosseron F., Feinstein D. L., et al. (2015). Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 14, 388–405. doi: 10.1016/S1474-4422(15)70016-5
- Herman A. M., Ortiz-Guzman J., Kochukov M., Herman I., Quast K. B., Patel J. M., et al. (2016). A cholinergic basal forebrain feeding circuit modulates appetite suppression. *Nature* 538, 253–256. doi: 10.1038/nature19789
- Hotamisligil G. S., Peraldi P., Budavari A., Ellis R., White M. F., and Spiegelman B. M. (1996). IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- $\alpha$ - and obesity-induced insulin resistance. *Science* 271, 665–668. doi: 10.1126/science.271.5249.665
- Hotamisligil G. S., Shargill N. S., and Spiegelman B. M. (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 259, 87–91. doi: 10.1126/science.7678183

- Huffman W. J., Subramanian S., Rodriguiz R. M., Wetsel W. C., Grill W. M., and Terrando N. (2019). Modulation of neuroinflammation and memory dysfunction using percutaneous vagus nerve stimulation in mice. *Brain Stimul.* 12, 19–29. doi: 10.1016/j.brs.2018.10.005
- Ji H., Rabbi M. F., Labis B., Pavlov V. A., Tracey K. J., and Ghia J. E. (2014). Central cholinergic activation of a vagus nerve-to-spleen circuit alleviates experimental colitis. *Mucosal Immunol.* 7, 335–347. doi: 10.1038/mi.2013.52
- Jo Y. H., Talmage D. A., and Role L. W. (2002). Nicotinic receptor-mediated effects on appetite and food intake. *J. Neurobiol.* 53, 618–632. doi: 10.1002/neu.10147
- Kaelberer M. M., Buchanan K. L., Klein M. E., Barth B. B., Montoya M. M., Shen X., et al. (2018). A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction. *Science* 361:eaat5236. doi: 10.1126/science.aat5236
- Kahn S. E., and Hull R. L. (2006). Utschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 444, 840–846. doi: 10.1038/nature05482
- Karason K., Molgaard H., Wikstrand J., and Sjöström L. (1999). Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss. *Am. J. Cardiol.* 83, 1242–1247. doi: 10.1016/S0002-9149(99)00066-1
- Kim M., Basharat A., Santosh R., Mehdi S. F., Razvi Z., Yoo S. K., et al. (2019). Reuniting over-nutrition and undernutrition, macronutrients, and micronutrients. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 35:e3072. doi: 10.1002/dmrr.3072
- Kimura K., Inaba Y., Watanabe H., Matsukawa T., Matsumoto M., and Hiroshi I. (2018). Nicotinic alpha 7 acetylcholine receptor deficiency exacerbates hepatic inflammation and fibrosis in a mouse model of nonalcoholic steatohepatitis. *J. Diabetes Investig.* doi: 10.1111/jdi.12964 [Epub ahead of print]
- Konner A. C., Janoschek R., Plum L., Jordan S. D., Rother E., Ma X., et al. (2007). Insulin action in AgRP-expressing neurons is required for suppression of hepatic glucose production. *Cell Metab.* 5, 438–449. doi: 10.1016/j.cmet.2007.05.004
- Koopman F. A., Chavan S. S., Miljko S., Grazio S., Sokolovic S., Schuurman P. R., et al. (2016). Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 113, 8284–8289. doi: 10.1073/pnas.1605635113
- Kovatchev B. (2018). Automated closed-loop control of diabetes: the artificial pancreas. *Bioelectron. Med.* 4:14. doi: 10.1186/s42234-018-0015-6
- Lainez N. M., Jonak C. R., Nair M. G., Ethell I. M., Wilson E. H., Carson M. J., et al. (2018). Diet-induced obesity elicits macrophage infiltration and reduction in spine density in the hypothalamus of male but not female mice. *Front. Immunol.* 9:1992. doi: 10.3389/fimmu.2018.01992
- Lataro R. M., Silva C. A., Tefe-Silva C., Prado C. M., and Salgado H. C. (2015). Acetylcholinesterase inhibition attenuates the development of hypertension and inflammation in spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Hypertens.* 28, 1201–1208. doi: 10.1093/ajh/hpv017
- Lee S. T., Chu K., Jung K. H., Kang K. M., Kim J. H., Bahn J. J., et al. (2010). Cholinergic anti-inflammatory pathway in intracerebral hemorrhage. *Brain Res.* 1309, 164–171. doi: 10.1016/j.brainres.2009.10.076
- Li Y., Wu X., Zhu J., Yan J., and Owyang C. (2003). Hypothalamic regulation of pancreatic secretion is mediated by central cholinergic pathways in the rat. *J. Physiol.* 552, 571–587. doi: 10.1113/jphysiol.2003.049122
- Lumeng C. N., and Saltiel A. R. (2011). Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J. Clin. Investig.* 121, 2111–2117. doi: 10.1172/JCI57132
- Malbert C. H., Picq C., Divoux J. L., Henry C., and Horowitz M. (2017). Obesity-associated alterations in glucose metabolism are reversed by chronic bilateral stimulation of the abdominal vagus nerve. *Diabetes* 66, 848–857. doi: 10.2337/db16-0847
- Marrero M. B., Lucas R., Salet C., Hauser T. A., Mazurov A., Lippello P. M., et al. (2010). An alpha7 nicotinic acetylcholine receptor-selective agonist reduces weight gain and metabolic changes in a mouse model of diabetes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 332, 173–180. doi: 10.1124/jpet.109.154633
- Martinelli I., Tomassoni D., Moruzzi M., Traini E., Amenta F., and Tayebati S. K. (2017). Obesity and metabolic syndrome affect the cholinergic transmission and cognitive functions. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 16, 664–676. doi: 10.2174/1871527316666170428123853
- Masi E. B., Valdes-Ferrer S. I., and Steinberg B. E. (2018). The vagus neurometabolic interface and clinical disease. *Int. J. Obes.* 42, 1101–1111. doi: 10.1038/s41366-018-0086-1
- Matsushita H., Ishikawa K., and Shimazu T. (1979). Chemical coding of the hypothalamic neurones in metabolic control. I. Acetylcholine-sensitive neurones and glycogen synthesis in liver. *Brain Res.* 163, 253–261. doi: 10.1016/0006-8993(79)90353-6
- McManus R. M., and Heneka M. T. (2017). Role of neuroinflammation in neurodegeneration: new insights. *Alzheimers Res. Ther.* 9:14. doi: 10.1186/s13195-017-0241-2
- Metz C. N., and Pavlov V. A. (2018). Vagus nerve cholinergic circuitry to the liver and the gastrointestinal tract in the neuroimmune communicome. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 315, G651–G658. doi: 10.1152/ajpgi.00195.2018
- Miller A. A., and Spencer S. J. (2014). Obesity and neuroinflammation: a pathway to cognitive impairment. *Brain Behav. Immun.* 42, 10–21. doi: 10.1016/j.bbi.2014.04.001
- Mineur Y. S., Abizaid A., Rao Y., Salas R., DiLeone R. J., Gundisch D., et al. (2011). Nicotine decreases food intake through activation of POMC neurons. *Science* 332, 1330–1332. doi: 10.1126/science.1201889
- Morton G. J., Cummings D. E., Baskin D. G., Barsh G. S., and Schwartz M. W. (2006). Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 443, 289–295. doi: 10.1038/nature05026
- Munyaka P., Rabbi M. F., Pavlov V. A., Tracey K. J., Khafipour E., and Ghia J. E. (2014). Central muscarinic cholinergic activation alters interaction between splenic dendritic cell and CD4CD25- T cells in experimental colitis. *PLoS One* 9:e109272. doi: 10.1371/journal.pone.0109272
- Nathan C. (2008). Epidemic inflammation: pondering obesity. *Mol. Med.* 14, 485–492. doi: 10.2119/2008-00038.Nathan
- Nishimura S., Manabe I., Nagasaki M., Eto K., Yamashita H., Ohsugi M., et al. (2009). CD8c effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat. Med.* 15, 914–920. doi: 10.1038/nm.1964
- Nishio T., Taura K., Iwaisako K., Koyama Y., Tanabe K., Yamamoto G., et al. (2017). Hepatic vagus nerve regulates Kupffer cell activation via alpha7 nicotinic acetylcholine receptor in nonalcoholic steatohepatitis. *J. Gastroenterol.* 52, 965–976. doi: 10.1007/s00535-016-1304-z
- Nizri E., Irony-Tur-Sinai M., Faranesh N., Lavon I., Lavi E., Weinstock M., et al. (2008). Suppression of neuroinflammation and immunomodulation by the acetylcholinesterase inhibitor rivastigmine. *J. Neuroimmunol.* 203, 12–22. doi: 10.1016/j.jneuroim.2008.06.018
- Olefsky J. M., and Glass C. K. (2010). Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu. Rev. Physiol.* 72, 219–246. doi: 10.1146/annurev-physiol-021909-135846
- Olofsson P. S., Katz D. A., Rosas-Ballina M., Levine Y. A., Ochani M., Valdes-Ferrer S. I., et al. (2012). alpha7 nicotinic acetylcholine receptor (alpha 7nAChR) expression in bone marrow-derived non-T cells is required for the inflammatory reflex. *Mol. Med.* 18, 539–543. doi: 10.2119/molmed.2011.00405
- Olofsson P. S., Metz C. N., and Pavlov V. A. (2017). “The neuroimmune communicome in inflammation,” in *Inflammation: from Molecular and Cellular Mechanisms to the Clinic*, eds J. Cavaillon and M. Singer (Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co), 1485–1516. doi: 10.1002/9783527692156.ch59
- Olofsson P. S., and Tracey K. J. (2017). Bioelectronic medicine: technology targeting molecular mechanisms for therapy. *J. Intern. Med.* 282, 3–4. doi: 10.1111/joim.12624
- O’Reardon J. P., Cristancho P., and Peshek A. D. (2006). Vagus Nerve Stimulation (VNS) and treatment of depression: to the brainstem and beyond. *Psychiatry* 3, 54–63.
- Owyang C., and Heldsinger A. (2011). Vagal control of satiety and hormonal regulation of appetite. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 17, 338–348. doi: 10.5056/jnm.2011.17.4.338
- Pardo J. V., Sheikh S. A., Kuskowski M. A., Surerus-Johnson C., Hagen M. C., Lee J. T., et al. (2007). Weight loss during chronic, cervical vagus nerve stimulation in depressed patients with obesity: an observation. *Int. J. Obes.* 31, 1756–1759. doi: 10.1038/sj.jco.0803666
- Parrish W. R., Rosas-Ballina M., Gallowitsch-Puerta M., Ochani M., Ochani K., Yang L. H., et al. (2008). Modulation of TNF release by choline requires alpha7 subunit nicotinic acetylcholine receptor-mediated signaling. *Mol. Med.* 14, 567–574. doi: 10.2119/2008-00079.Parrish
- Pavlov V. A., Chavan S. S., and Tracey K. J. (2018). Molecular and functional neuroscience in immunity. *Annu. Rev. Immunol.* 36, 783–812. doi: 10.1146/annurev-immunol-042617-053158
- Pavlov V. A., Ochani M., Gallowitsch-Puerta M., Ochani K., Huston J. M., Czura C. J., et al. (2006). Central muscarinic cholinergic regulation of the systemic inflammatory response during endotoxemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103, 5219–5223. doi: 10.1073/pnas.0600506103
- Pavlov V. A., Ochani M., Yang L. H., Gallowitsch-Puerta M., Ochani K., Lin X., et al. (2007). Selective alpha7-nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 improves survival in murine endotoxemia and severe sepsis. *Crit. Care Med.* 35, 1139–1144. doi: 10.1097/01.CCM.0000259381.56526.96
- Pavlov V. A., Parrish W. R., Rosas-Ballina M., Ochani M., Puerta M., Ochani K., et al. (2009). Brain acetylcholinesterase activity controls systemic cytokine levels through the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Brain Behav. Immun.* 23, 41–45. doi: 10.1016/j.bbi.2008.06.011
- Pavlov V. A., and Tracey K. J. (2012). The vagus nerve and the inflammatory reflex—linking immunity and metabolism. *Nat. Rev. Endocrinol.* 8, 743–754. doi: 10.1038/nrendo.2012.189
- Pavlov V. A., and Tracey K. J. (2015). Neural circuitry and immunity. *Immunol. Res.* 63, 38–57. doi: 10.1007/s12026-015-8718-1
- Pavlov V. A., and Tracey K. J. (2017). Neural regulation of immunity: molecular mechanisms and clinical translation. *Nat. Neurosci.* 20, 156–166. doi: 10.1038/nn.4477
- Pavlov V. A., and Tracey K. J. (2019). Bioelectronic medicine: updates, challenges and paths forward. *Bioelectron. Med.* 5:1. doi: 10.1186/s42234-019-0018-y
- Pavlov V. A., Wang H., Czura C. J., Friedman S. G., and Tracey K. J. (2003). The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation. *Mol. Med.* 9, 125–134. doi: 10.1007/BF03402177
- Pham G. S., Wang L. A., and Mathis K. W. (2018). Pharmacological potentiation of the efferent vagus nerve attenuates blood pressure and renal injury in a murine model of systemic lupus



- erythematosus. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 315, R1261–R1271. doi: 10.1152/ajpregu.00362.2017
- Picciotto M. R., Higley M. J., and Mineur Y. S. (2012). Acetylcholine as a neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior. *Neuron* 76, 116–129. doi: 10.1016/j.neuron.2012.08.036
- Pistell P. J., Morrison C. D., Gupta S., Knight A. G., Keller J. N., Ingram D. K., et al. (2010). Cognitive impairment following high fat diet consumption is associated with brain inflammation. *J. Neuroimmunol.* 219, 25–32. doi: 10.1016/j.jneuroim.2009.11.010
- Pocai A., Lam T. K., Gutierrez-Juarez R., Obici S., Schwartz G. J., Bryan J., et al. (2005). Hypothalamic K(ATP) channels control hepatic glucose production. *Nature* 434, 1026–1031. doi: 10.1038/nature03439
- Rosas-Ballina M., Olofsson P. S., Ochani M., Valdes-Ferrer S. I., Levine Y. A., Reardon C., et al. (2011). Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. *Science* 334, 98–101. doi: 10.1126/science.1209985
- Rosas-Ballina M., Valdes-Ferrer S. I., Dancho M. E., Ochani M., Katz D., Cheng K. F., et al. (2015). Xanomeline suppresses excessive pro-inflammatory cytokine responses through neural signal-mediated pathways and improves survival in lethal inflammation. *Brain Behav. Immun.* 44, 19–27. doi: 10.1016/j.bbi.2014.07.010
- Ruiz de Azua I., Gautam D., Guettier J. M., and Wess J. (2011). Novel insights into the function of beta-cell M3 muscarinic acetylcholine receptors: therapeutic implications. *Trends Endocrinol. Metab.* 22, 74–80. doi: 10.1016/j.tem.2010.10.004
- Sackeim H. A., Rush A. J., George M. S., Marangell L. B., Husain M. M., Nahas Z., et al. (2001). Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology* 25, 713–728. doi: 10.1016/S0893-133X(01)00271-8
- Satapathy S. K., Ochani M., Dancho M., Hudson L. K., Rosas-Ballina M., Valdes-Ferrer S. I., et al. (2011). Galantamine alleviates inflammation and other obesity-associated complications in highfat diet-fed mice. *Mol. Med.* 17, 599–606. doi: 10.2119/molmed.2011.00083
- Schuppan D., and Schattenberg J. M. (2013). Non-alcoholic steatohepatitis: pathogenesis and novel therapeutic approaches. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 28(Suppl. 1), 68–76. doi: 10.1111/jgh.12212
- Schwartz M. W., and Porte D. Jr. (2005). Diabetes, obesity, and the brain. *Science* 307, 375–379. doi: 10.1126/science.1104344
- Schwartz T. W. (1983). Pancreatic polypeptide: a unique model for vagal control of endocrine systems. *J. Auton. Nerv. Syst.* 9, 99–111. doi: 10.1016/0165-1838(83)90134-0
- Sellbom K. S., and Gunstad J. (2012). Cognitive function and decline in obesity. *J. Alzheimers Dis.* 30(Suppl. 2), S89–S95. doi: 10.3233/JAD-2011-111073
- Serhan C. N., and Levy B. D. (2018). Resolvins in inflammation: emergence of the pro-resolving superfamily of mediators. *J. Clin. Investig.* 128, 2657–2669. doi: 10.1172/JCI97943
- Shi H., Kokoeva M. V., Inouye K., Tzameli I., Yin H., and Flier J. S. (2006). TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J. Clin. Investig.* 116, 3015–3025. doi: 10.1172/JCI28898
- Shimazu T., Matsushita H., and Ishikawa K. (1976). Cholinergic stimulation of the rat hypothalamus: effects of liver glycogen synthesis. *Science* 194, 535–536. doi: 10.1126/science.9692
- Shin A. C., Filatova N., Lindtner C., Chi T., Degann S., Oberlin D., et al. (2017). Insulin receptor signaling in POMC, but Not AgRP, neurons controls adipose tissue insulin action. *Diabetes* 66, 1560–1571. doi: 10.2337/db16-1238
- Shoelson S. E., Herrero L., and Naaz A. (2007). Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology* 132, 2169–2180. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.059
- Smith G. P., Jerome C., Cushin B. J., Eterno R., and Simansky K. J. (1981). Abdominal vagotomy blocks the satiety effect of cholecystokinin in the rat. *Science* 213, 1036–1037. doi: 10.1126/science.7268408
- Steinberg B. E., Silverman H. A., Robbiati S., Gunasekaran M. K., Tsaava T., Battinelli E., et al. (2016). Cytokine-specific neurograms in the sensory vagus nerve. *Bioelectron. Med.* 3, 7–17.
- Strachan M. W., Reynolds R. M., Marioni R. E., and Price J. F. (2011). Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Nat. Rev. Endocrinol.* 7, 108–114. doi: 10.1038/nrendo.2010.228
- Suarez A. N., Hsu T. M., Liu C. M., Noble E. E., Cortella A. M., Nakamoto E. M., et al. (2018). Gut vagal sensory signaling regulates hippocampus function through multi-order pathways. *Nat. Commun.* 9:2181. doi: 10.1038/s41467-018-04639-1
- Tarnawski L., Reardon C., Caravaca A. S., Rosas-Ballina M., Tusche M. W., Drake A. R., et al. (2018). Adenylyl Cyclase 6 Mediates Inhibition of TNF in the Inflammatory Reflex. *Front. Immunol.* 9:2648. doi: 10.3389/fimmu.2018.02648
- Terrando N., Eriksson L. I., Ryu J. K., Yang T., Monaco C., Feldmann M., et al. (2011). Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. *Ann. Neurol.* 70, 986–995. doi: 10.1002/ana.22664
- Tilg H., and Moschen A. R. (2006). Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 6, 772–783. doi: 10.1038/nri1937
- Tracey K. J. (2002). The inflammatory reflex. *Nature* 420, 853–859. doi: 10.1038/nature01321
- Tracey K. J. (2007). Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J. Clin. Investig.* 117, 289–296. doi: 10.1172/JCI30555
- Val-Laillet D., Biraben A., Randuineau G., and Malbert C. H. (2010). Chronic vagus nerve stimulation decreased weight gain, food consumption and sweet craving in adult obese minipigs. *Appetite* 55, 245–252. doi: 10.1016/j.appet.2010.06.008
- van Dieren S., Beulens J. W., van der Schouw Y. T., Grobbee D. E., and Neal B. (2010). The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 17(Suppl. 1), S3–S8. doi: 10.1097/01.hjr.0000368191.86614.5a
- van Dijk G., Evers S. S., Guidotti S., Thornton S. N., Scheurink A. J., and Nyakas C. (2011). The lateral hypothalamus: a site for integration of nutrient and fluid balance. *Behav. Brain Res.* 221, 481–487. doi: 10.1016/j.bbr.2011.01.047
- Vandanmagsar B., Youm Y. H., Ravussin A., Galgani J. E., Stadler K., Mynatt R. L., et al. (2011). The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat. Med.* 17, 179–188. doi: 10.1038/nm.2279
- Vonck K., Raedt R., Naulaerts J., De Vogelaere F., Thiery E., Van Roost D., et al. (2014). Vagus nerve stimulation...25 years later! What do we know about the effects on cognition? *Neurosci. Biobehav. Rev.* 45, 63–71. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.05.005
- Wadden T. A., Sternberg J. A., Letizia K. A., Stunkard A. J., and Foster G. D. (1989). Treatment of obesity by very low calorie diet, behavior therapy, and their combination: a five-year perspective. *Int. J. Obes.* 13(Suppl. 2), 39–46.
- Wang H., Yu M., Ochani M., Amella C. A., Tanovic M., Susarla S., et al. (2003). Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature* 421, 384–388. doi: 10.1038/nature01339
- Wang T., Zhu H., Hou Y., Gu W., Wu H., Luan Y., et al. (2018). Galantamine reversed early post-operative cognitive deficit via alleviating inflammation and enhancing synaptic transmission in mouse hippocampus. *Eur. J. Pharmacol.* 846, 63–72. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.12.034
- Wang X., Yang Z., Xue B., and Shi H. (2011). Activation of the cholinergic antiinflammatory pathway ameliorates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Endocrinology* 152, 836–846. doi: 10.1210/en.2010-0855
- Whitmer R. A., Gunderson E. P., Barrett-Connor E., Quesenberry C. P. Jr. and Yaffe K. (2005). Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ* 330:1360. doi: 10.1136/bmj.38446.466238.E0
- Woolf, N. J., and Butcher, L. L. (2011). Cholinergic systems mediate action from movement to higher consciousness. *Behav. Brain Res.* 221, 488–498. doi: 10.1016/j.bbr.2009.12.046
- Yao G., Kang L., Li J., Long Y., Wei H., Ferreira C. A., et al. (2018). Effective weight control via an implanted self-powered vagus nerve stimulation device. *Nat. Commun.* 9:5349. doi: 10.1038/s41467-018-07764-z
- Zanos T. P., Silverman H. A., Levy T., Tsaava T., Battinelli E., Lorraine P. W., et al. (2018). Identification of cytokine-specific sensory neural signals by decoding murine vagus nerve activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 115, E4843–E4852. doi: 10.1073/pnas.1719083115
- Zhang J., Zhang L., Sun X., Yang Y., Kong L., Lu C., et al. (2016). Acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease treatment ameliorate acetaminophen-induced liver injury in mice via central cholinergic system regulation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 359, 374–382. doi: 10.1124/jpet.116.233841
- Zimmer P., Alberti K. G., and Shaw J. (2001). Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 414, 782–787. doi: 10.1038/414782a

# Терапевтический потенциал хондроитинсульфата протеогликана для регенерации межпозвонкового диска

*Реферативный перевод*

**Источник:** International Journal of Molecular Sciences 2021, 22, 6015.

**Takeoka Y., Paladugu P., Kang J.D., Mizuno S.**

Отделение ортопедической хирургии, Гарвардская медицинская школа, Бостон, США

Реферативный перевод подготовлен *И. М. Шугуровой*

Дегенерация межпозвонковых дисков (МПД) является одним из основных факторов риска возникновения боли в спине [1]. Современные хирургические методы лечения дегенеративных заболеваний МПД, такие как патологическое иссечение диска и/или спондилодез, приводят к потере некоторых функций позвоночника. В настоящее время продолжается работа над возможностями регенеративной терапии при этой патологии. Ситуация осложняется тем, что в МПД отсутствуют сосуды, способность к регенерации резидентных клеток, но имеет место непрерывная механическая нагрузка.

МПД имеет сложную структуру с аморфным пульпозным ядром (ПЯ), ограниченным коллагеновым фиброзным кольцом и хрящевыми замыкательными пластинками, поддерживающими сжимающую нагрузку и способствующими многомерным движениям позвоночника [2]. Являясь крупнейшим бессосудистым органом в организме [3], МПД помещает резидентные клетки в чрезвычайно суровую среду — с низким содержанием глюкозы, кислорода и pH, а также с высоким осмотическим давлением (ОД) и повторяющимися нагрузками [4].

Для разработки терапевтических стратегий при патологии МПД внимание исследователей сосредоточено на физиологической микросреде и гомеостазе внутри ПЯ. ПЯ содержит отрицательно заряженный внеклеточный матрикс (ВКМ), который способен поглощать большое количество межклеточной жидкости [3, 5] и генерировать высокое ОД [6, 7]. ПЯ также подвергается изменениям гидростатического давления (ГД) в суточных циклах из-за несения веса в вертикальном положении и разгрузки в лежачем положении [8, 9]. Последние исследования демонстрируют, что повторяющийся режим циклического ГД с последующим постоянным ГД при высокой осмолярности стимулирует активацию анаболического гена и плотное накопление ВКМ в клетках пульпозного ядра крупного рогатого скота (ПЯ КРС) [10, 11]. Следовательно, для поддержания гомеостаза в этих клетках требуется сочетание динамического ГД и высокого ОД внутри диска [10, 12].

В дополнение к описанным клеточным ответам на изменения ГД при высоком ОД, терапевтические подходы с использованием биоматериалов и популяций эндогенных клеток для восстановления кле-

точных свойств и стимуляции производства ВКМ привлекли повышенное внимание к регенерации в МПД [13]. Хотя ни один из биоматериалов не одобрен клинически для восстановления МПД, в основном из-за проблем с безопасностью и неясных механизмов действия, хондроитинсульфат протеогликан (ХСПГ) и гиалуронан (ГА) выбраны в качестве возможных терапевтических агентов, поскольку они являются основными компонентами ВКМ диска и хряща. И ХСПГ, и ГА привлекают межклеточную воду, внося свой вклад в микросреду и механическую структуру ПЯ [14]. Агрекан, основной ХСПГ в МПД, характеризуется высокой плотностью отрицательного заряда из-за сульфатных цепей [15, 16]. ГА представляет собой уникальный несульфатированный гликозаминогликан, молекулярная масса которого достигает миллионов [17], и он оказывает как противовоспалительное, так и анаболическое действие на МПД [18]. Концепция новой терапии заключается в введении извлеченного ХСПГ в поврежденное ПЯ, что предотвращает прогрессирующую дегенерацию и, в конечном итоге, способствует регенерации. На основании предыдущих исследований [10, 11] предполагается, что увеличение концентрации ХСПГ стимулирует анаболические способности клеток ПЯ КРС при повторяющихся изменениях ГД и высокой осмоляльности. Чтобы проверить эту гипотезу, изолированные клетки ПЯ КРС инкубировали с ХСПГ или ГА в повторяющемся режиме циклического ГД при 0,2–0,7 МПа, 0,5 Гц 48 ч с последующим постоянным ГД при 0,3 МПа 24 ч при высокой осмоляльности (450 мОсм / кг H<sub>2</sub>O) в течение 12 дней, и сравнили экспрессию генов и иммуногистологию метаболических маркеров в культуре клеток. Дополнительно ставилась задача выяснить участие регулятора хондрогенеза TRPV4 (механорецептора временной активации ваниллоида) в метаболизме клеток ПЯ КРС [19, 20].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Влияние увеличения плотности ВКМ на метаболизм в клетках ПЯ КРС при ГД

В эксперименте сравнили экспрессию генов, связанных с ВКМ, в клетках ПЯ КРС с добавлением ХСПГ или ГА и инкубированных под нагрузкой ГД или без ГД. Также оценивали гистологические характеристики накопленного кератансульфата (КС) как специфической гликозаминогликановой цепи агрекана для поддержки экспрессии гена основного белка агрекана (*Acan*).

Экспрессия гена *Acan* в клетках ПЯ КРС с ХСПГ и без ГД значительно повышалась по сравнению с контролем (без ХСПГ) в течение 3-х дней ( $p = 0,03$ ). Под влиянием ГД экспрессия гена *Acan* с ХСПГ была

значительно выше, чем в контрольной группе ( $p = 0,007$ ) через 12 дней (рис. 1А). Содержание коллагена типа II (*Col2a1*) в клетках ПЯ КРС с ХСПГ под влиянием ГД было значительно повышено по сравнению с отсутствием ГД через 12 дней ( $p = 0,02$ ).

Экспрессия гиалуронансинтазы 2 (*Has2*) в клетках ПЯ КРС с ХСПГ с ГД была значительно повышена по сравнению с контролем без ХСПГ под влиянием ГД через 12 дней ( $p = 0,002$ ) (рис. 1А).

Иммуногистологическое окрашивание показало локализацию КС в клетках / кластерах ПЯ КРС в контроле без материала и с ХСПГ-накопление было особенно плотным через 12 дней. Также относительно небольшое увеличение плотности КС было обнаружено в клетках / кластерах ПЯ КРС при ГД, эффект был более выраженным через 12 дней (рис. 1В).

Эти результаты показывают, что увеличение концентрации ХСПГ стимулирует анаболический оборот и подавляет экспрессию генов фиброзных молекул в клетках ПЯ КРС в ранние моменты времени. Также предполагается, что ХСПГ оказывает синергетический эффект с динамическим ГД на синтез ВКМ в более поздние моменты времени (12 дней). Однако увеличение ГД не является таким полезным, как введение ХСПГ, для анаболического обмена в клетках ПЯ КРС.

### Влияние увеличения плотности ВКМ на катаболический оборот в клетках ПЯ КРС при ГД

Сравнивалась экспрессия катаболических и антикатаболических генов в клетках ПЯ КРС с введением ХСПГ или ГА, а также в условиях наличия ГД или без него. Также было выполнено иммуногистологическое окрашивание матриксной металлопротеиназы 13 (*Mmp13*).

Экспрессия гена *Mmp13* в клетках ПЯ КРС снижалась под действием ГД по сравнению с отсутствием ГД в контроле, с ХСПГ и с ГА как через 3, так и через 12 дней (3 дня,  $p = 0,004$ ; 12 дней,  $p < 0,001$ ) (рис. 2А). Экспрессия тканевого ингибитора металлопротеиназы 2 (*Timp2*) в клетках ПЯ КРС с ХСПГ под ГД была значительно выше через 12 дней, чем через 3 дня ( $p = 0,01$ ) (рис. 2А).

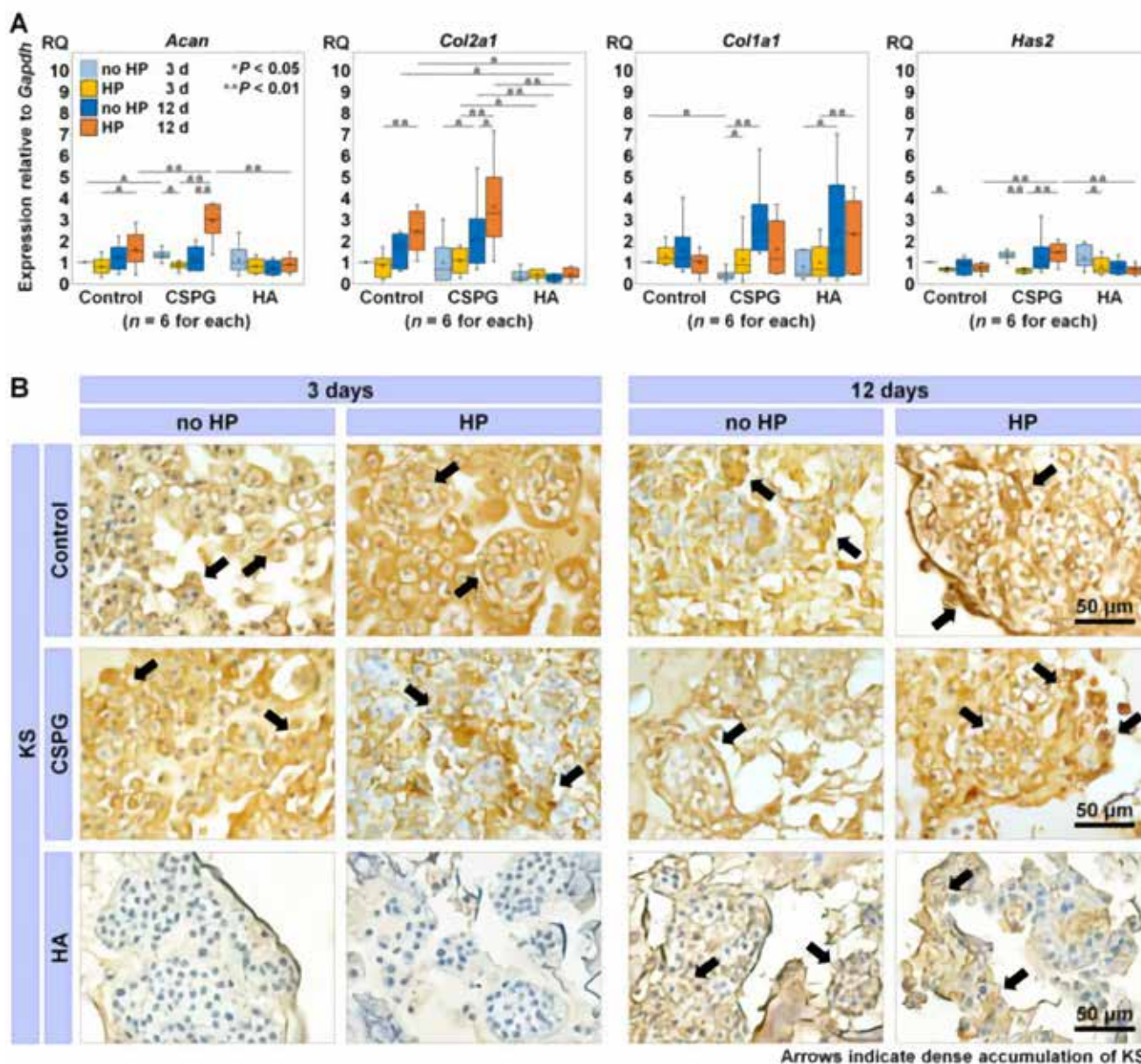
Эти результаты демонстрируют, что повторяющиеся изменения в ГД вызывают подавление катаболической активности *Mmp13* в контроле без материала, с ХСПГ, а также с ГА, и антикатаболическую активизацию *Timp2* в ответ на незначительную активизацию *Mmp13* с контролем без материала и ХСПГ. И наоборот, увеличение концентрации ГА способствует катаболическому обмену независимо от воздействия ГД.

Участие TRPV4 в эффектах накопления ВКМ в клетках ПЯ КРС при ГД

Клетки ПЯ КРС подвергались воздействию циклического и постоянного ГД с использованием системы культивирования при гидростатическом давлении.

Клетки / кластеры ПЯ КРС иммуногистологически окрашивали для выявления TRPV4-механочувствительного канала, проницаемого для кальция [19, 20], в попытке выяснить возможные механизмы воздействия ГД на клетки ПЯ КРС.

Интенсивное окрашивание TRPV4 было обнаружено под воздействием ГД через 3 дня с ХСПГ и ГА, локализованными на поверхности клеток / кластеров; окрашивание было слабее без ГД; интенсивность окрашивания уменьшилась к 12 дню. Процент клеток, положительных по TRPV4, был значительно выше под воздействием ГД, чем при его отсутствии во всех вариантах как через 3, так и через 12 дней (контроль, 3 дня,  $p < 0,001$ ; 12 дней,  $p = 0,03$ ; ХСПГ, 3 дня,  $p < 0,001$ ; 12 дней,  $p = 0,002$ ; ГД, 3 дня,  $p < 0,001$ ;



**Рисунок 1.** Эффекты увеличения плотности внеклеточного матрикса (ВКМ) на скорость метаболизма в клетках пульпозного ядра крупного рогатого скота (ПЯ КРС) при гидростатическом давлении (ГД). (А) Экспрессия генов сердцевинного белка агрекана (Acan), коллагена типа II и I (Col2a1 и Col1a1), гиалуронансинтазы 2 (Has2) с контролем без материала, хондроитинсульфат протеогликана (CSPG, ХСПГ) и гиалуронана (ГА) под контролем отсутствия ГД и при ГД через 3 и 12 дней по сравнению с контролем без ГД через 3 дня ( $n = 6$  для каждого.  $p < 0,01$ ). (Б) Накопление кератансульфата (KS, КС), контрастированного гематоксилином. Стрелки указывают на интенсивное накопление, каждая секция имеет толщину 7 мкм, а полоса указывает на 50 мкм.

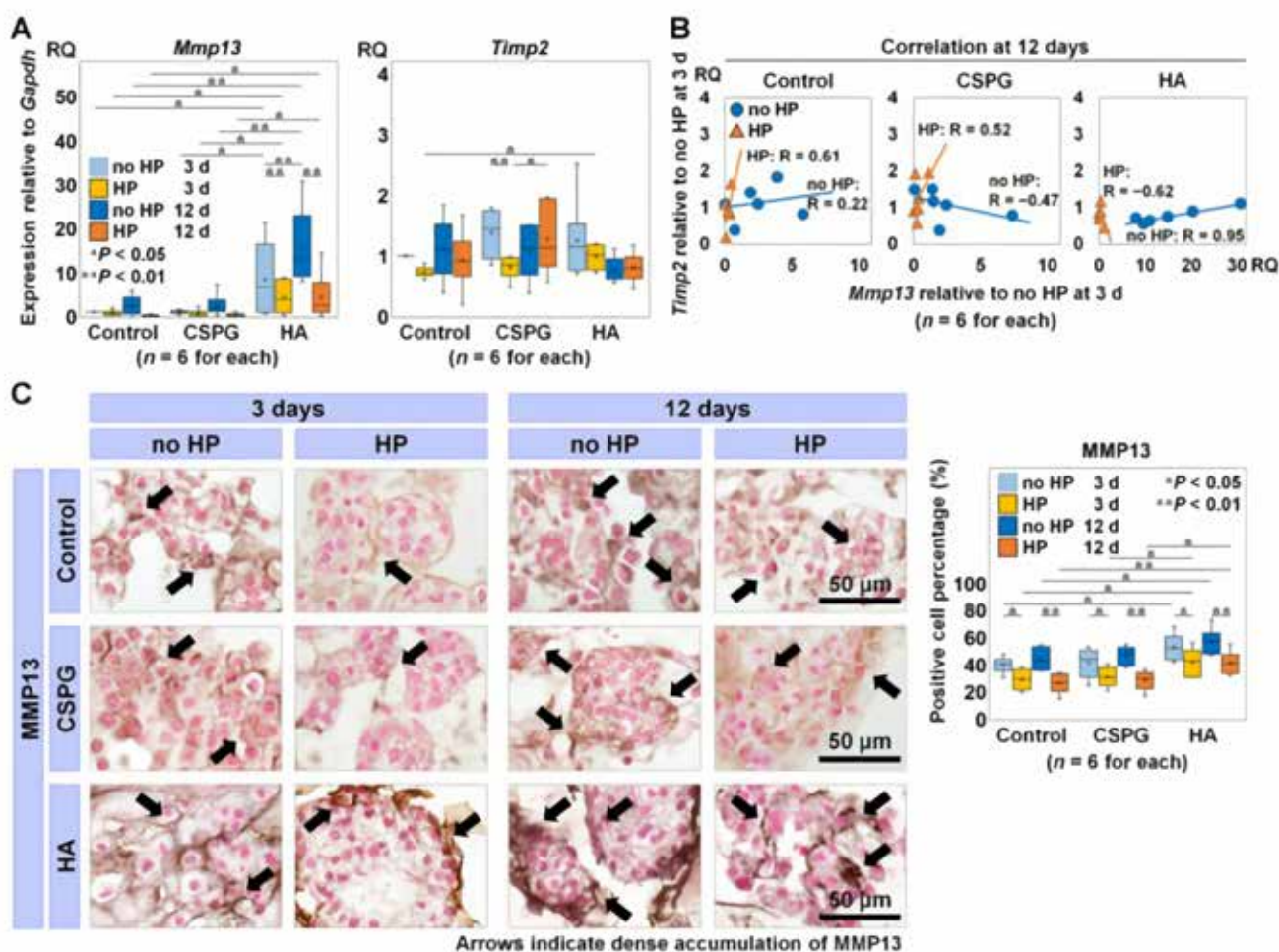
12 дней,  $p = 0,02$ ). Иммунопозитивность была ниже через 12 дней, чем через 3 дня под воздействием ГД во всех вариантах, хотя эта разница достигла статистической значимости только с ХСПГ ( $p = 0,02$ ) (рис. 3). Эти результаты подтверждают тот факт, что активация TRPV4 участвует в клеточных ответах на динамическое ГД, особенно на ранних фазах культивирования.

## ОБСУЖДЕНИЕ

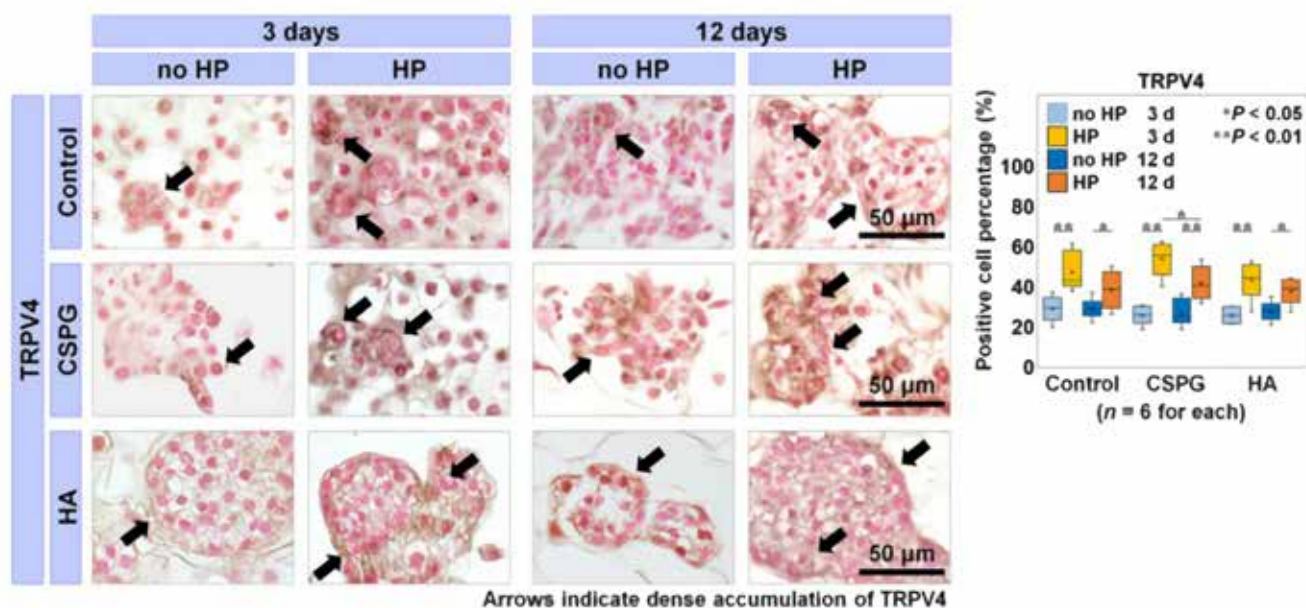
Некоторые терапевтические агенты на основе ВКМ стимулируют метаболизм клеток МПД, хотя их клинические эффекты полностью не изучены [13]. Результаты представленного исследования проливают свет на положительный эффект увеличения введения ХСПГ и ГА на метаболические процессы в клетках

ПЯ КРС при чередовании циклических и постоянных значений ГД, имитирующих дневные движения позвоночника. Как и следовало ожидать, обнаружилось, что увеличение плотности ВКМ, в частности, при введении ХСПГ, способствует стимуляции регенеративного оборота в клетках за счет восстановления естественной микросреды ВКМ.

Значительное повышение экспрессии гена *Acan* и подавление выработки *Col1a1* под влиянием ХСПГ в отсутствие ГД через 3 дня наблюдений демонстрирует анаболические и антифиброзные эффекты ХСПГ на ранних этапах инкубации. Кроме того, значительное усиление активности *Acan* и *Col2a1* с ХСПГ под воздействием ГД в течение 12 дней указывает на синергизм увеличения концентрации ХСПГ



**Рисунок 2.** Эффекты увеличения плотности внеклеточного матрикса (ВКМ) на катаболический оборот в клетках пульпозного ядра крупного рогатого скота (ПЯ КРС) при гидростатическом давлении (ГД). (А) Экспрессия генов катаболической матричной металлопротеиназы 13 (*Mmp13*) и антикатаболического тканевого ингибитора металлопротеиназы 2 (*Timp2*) с контролем без материала, хондроитинсульфат протеогликаном (CSPG, ХСПГ) и гиалуронатом (ГА) без ГД и с ГД через 3 и 12 дней по сравнению с контролем без ГД через 3 дня ( $n = 6$  для каждого).  $p < 0,01$ . *Gapdh*, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа. RQ, относительное количество. (Б) Корреляция между экспрессией *Mmp13* и *Timp2* с контролем, ХСПГ и ГА без ГД и с ГД через 12 дней по сравнению с контролем без ГД через 3 дня ( $n = 6$  для каждого). (С) Накопление *Mmp13* в черном цвете с контрастным красным и процент положительных клеток *Mmp13* ( $n = 6$  для каждого). Стрелки указывают на интенсивное накопление, каждая секция имеет толщину 7 мкм, а полоса указывает на 50 мкм.  $p < 0,01$ .



**Рисунок 3.** Влияние временного рецепторного потенциала ваниллоида-4 (TRPV4) на эффекты увеличения плотности внеклеточного матрикса (ВКМ) в клетках пульпозного ядра крупного рогатого скота (ПЯ КРС) при гидростатическом давлении (ГД). Показано накопление TRPV4 в черном цвете с контрастным красным и процент положительных клеток TRPV4 ( $n = 6$  для каждого). Стрелки указывают на интенсивное накопление, каждая секция имеет толщину 7 мкм, а полоса указывает на 50 мкм.  $p < 0,01$ .

сочетании с динамическим ГД в более поздний момент времени. Экспрессия *Has2* и *Acan* показали аналогичную тенденцию, что согласуется с работами Holmes [21], Roughley [22], и Sivan [23], в которых описывается тесная связь между ГА и агреканом как в суставном хряще, так и в МПД.

Кроме того, повторяющиеся изменения в ПЯ также вызывают катаболическое подавление *Mmp13* и антикатаболическое повышение *Timp2* в ответ на незначительное повышение уровня *Mmp13* даже

без какого-либо внешнего воздействия. Поскольку катаболизм дискового ВКМ уравнивается ингибирующими эффектами *Timp* [24], динамическое ГД стимулирует антикатаболические процессы в клетках ПЯ КРС и подавляет катаболические изменения. В приведенном исследовании ГА ингибировал синтез ВКМ и способствовал катаболическому обмену под влиянием ГД и без него. Введение ГА оказывает анаболическое и противовоспалительное действие на хондроциты человека [25], а внутрисуставное

Патогенетическая терапия хондропротекторами — это возможность предотвратить дегенерацию диска, уменьшить интенсивность воспаления, что позволит пациенту жить без боли.

Значимыми преимуществами в сдерживании дегенеративных процессов в межпозвоночных дисках обладает препарат Амбене®Био. Высокая эффективность препарата и его модулирующее хондропротективное действие обусловлены синергией четырех компонентов: мукополисахаридов (хондроитина сульфат), комплекса полипептидов, имеющих молекулярную массу 300–600 Да (цитомедины), 15 аминокислот и макро / микроэлементов (ионы натрия, калия, магния, железа, меди и цинка).

Результаты последних клинических исследований препарата говорят о выраженном снижении боли (уменьшение выраженности болевого синдрома по ВАШ на 40–57 % при движении и на 54–71 % в покое), улучшении функциональной активности суставов и замедлении прогрессирования воспаления у пациентов, страдающих дегенеративно-дистрофическими заболеваниями опорно-двигательного аппарата, в частности остеоартроз и остеохондроз.

Применение Амбене®Био дает возможность снизить потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах и сократить их применение, что особенно важно у коморбидных пациентов. Анальгетический и хондропротективный эффект препарата Амбене®Био наблюдается уже после первого курса терапии и сохраняется до 6 месяцев. Кроме того, препарат Амбене®Био — это возможность назначения удобной короткой схемы терапии: по 2 мл через день курсом 10 инъекций. Короткая и удобная схема терапии позволит быстро и эффективно достигнуть длительного и стойкого терапевтического эффекта.

введение ГА является признанным методом лечения остеоартрита коленного сустава [26]. Однако активность гиалуронсинтазы (ГАС), по-видимому, является важным фактором, и анаболические и антикатаболические эффекты внеклеточного ГА без активации ГАС могут быть ограничены *in vitro* [27]. Поскольку введенный ГА, используемый в эксперименте, коммерчески доступен в качестве клеточного каркаса для культуры клеток *in vitro*, требуется тщательная интерпретация для оценки клинической значимости наших результатов.

## Выводы

В исследовании были оценены метаболические процессы в изолированных клетках ПЯ КРС в присутствии ХСПГ и ГА в повторяющемся режиме циклических и постоянных значений ГД, имитирующих циркадные изменения внутри межпозвоночного диска. Введение ХСПГ вызывает усиление экспрессии анаболического гена *Acan* и подавление выработки фиброзного агента *Col1a1* в культуре клеток, начиная с ранних этапов наблюдения. Высказано предположение, что ХСПГ обладает анаболическим синергизмом в сочетании с динамическим ГД, влияя на синтез ВКМ на более поздних этапах эксперимента. Повторяющийся режим динамического ГД также вызвал катаболическое подавление *Mmp13*. Однако увеличение концентрации ГА не обеспечило анаболической стимуляции, но способствовало катаболической экспрессии *Mmp13*, независимо от воздействия ГД. Это подтверждает тот факт, что введение ХСПГ было наиболее оправданным и эффективным по сравнению с действием ГА. Получены данные, что TRPV4 может участвовать в передаче сигнала в клетках ПЯ, особенно на ранних этапах инкубации, а ХСПГ может способствовать регенерации МПД путем воспроизведения микроокружения ВКМ вокруг клеток ПЯ.

## Литература

1. Livshits, G.; Popham, M.; Malkin, I.; Sambrook, P.N.; MacGregor, A.; Spector, T.; Williams, F.M.K. Lumbar disc degeneration and genetic factors are the main risk factors for low back pain in women: The UK Twin Spine Study. *Ann. Rheum. Dis.* 2011, 70, 1740–1745.
2. Urban, J.P.; Roberts, S. Degeneration of the intervertebral disc. *Arthritis Res. Ther.* 2003, 5, 120–130.
3. Urban, J.P.; Smith, S.; Fairbank, J.C. Nutrition of the Intervertebral Disc. *Spine* 2004, 29, 2700–2709.
4. Yurube, T.; Buchser, W.J.; Moon, H.J.; Hartman, R.A.; Takayama, K.; Kawakami, Y.; Nishida, K.; Kurosaka, M.; Vo, N.V.; Kang, J.D.; et al. Serum and nutrient deprivation increase autophagic flux in intervertebral disc annulus fibrosus cells: An *in vitro* experimental study. *Eur. Spine J.* 2019, 28, 993–1004.
5. Ishihara, H.; Waresjio, K.; Roberts, S.; Urban, J.P. Proteoglycan synthesis in the intervertebral disk nucleus: The role of extracellular osmolality. *Am. J. Physiol. Content* 1997, 272, C1499–C1506.
6. Schröder, Y.Y.; Aivan, S.; Wilson, W.W.; Merkher, Y.; Huyghe, J.J.; Maroudas, A.; Baaijens, F.P.T. Are disc pressure, stress, and osmolality affected by intra- and extracellular fluid exchange? *J. Orthop. Res.* 2007, 25, 1317–1324.
7. Bezci, S.E.; O'Connell, G.D. Osmotic Pressure Alters Time-dependent Recovery Behavior of the Intervertebral Disc. *Spine* 2018, 43, E334–E340.
8. Urban, J.; Maroudas, A.; Bayliss, M.; Dillon, J. Swelling pressures of proteoglycans at the concentrations found in cartilaginous tissues. *Biorheology* 1979, 16, 447–464.
9. Wilke, H.; Neef, P.; Caimi, M.; Hoogland, T.; Claes, L.E. New In Vivo Measurements of Pressures in the Intervertebral Disc in Daily Life. *Spine* 1999, 24, 755–762.
10. Mizuno, S.; Kashiwa, K.; Kang, J.D. Molecular and histological characteristics of bovine caudal nucleus pulposus by combined changes in hydrostatic and osmotic pressures *in vitro*. *J. Orthop. Res.* 2018, 37, 466–476.
11. Takeoka, Y.; Kang, J.D.; Mizuno, S. In vitro nucleus pulposus tissue model with physicochemical stresses. *JOR Spine* 2020, 3, 1105.
12. Ziv, I.; Moskowitz, R.W.; Kraise, I.; Adler, J.H.; Maroudas, A. Physicochemical properties of the aging and diabetic sand rat intervertebral disc. *J. Orthop. Res.* 1992, 10, 205–210.
13. Takeoka, Y.; Yurube, T.; Morimoto, K.; Kunii, S.; Kanda, Y.; Tsujimoto, R.; Kawakami, Y.; Fukase, N.; Takemori, T.; Omae, K.; et al. Reduced nucleotomy-induced intervertebral disc disruption through spontaneous spheroid formation by the Low Adhesive Scaffold Collagen (LASCoL). *Biomaterials* 2020, 235, 119781.
14. Priyadarshani, P.; Li, Y.; Yao, L. Advances in biological therapy for nucleus pulposus regeneration. *Osteoarthr. Cartil.* 2016, 24, 206–212.
15. Kiani, C.; Chen, L.; Wu, Y.J.; Yee, A.J.; Yang, B.B. Structure and function of aggrecan. *Cell Res.* 2002, 12, 19–32.
16. Chandran, P.L.; Horkay, F. Aggrecan, an Unusual Polyelectrolyte: Review of Solution Behavior and Physiological Implications. *Acta Biomater.* 2012, 8, 3–12.
17. Fraser, J.R.E.; Laurent, T.C.; Laurent, U.B.G. Hyaluronan: Its nature, distribution, functions and turnover. *J. Intern. Med.* 1997, 242, 27–33.
18. Kazezian, Z.; Li, Z.; Alini, M.; Grad, S.; Pandit, A. Injectable Hyaluronic Acid Down-Regulates Interferon Signaling Molecules, Igfbp3 and Ifit3 in the Bovine Intervertebral Disc. *Acta Biomater.* 2017, 52, 118–129.
19. O'Connor, C.J.; Leddy, H.A.; Benefield, H.C.; Liedtke, W.B.; Guilak, F. TRPV4-mediated mechanotransduction regulates the metabolic response of chondrocytes to dynamic loading. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2014, 111, 1316–1321.
20. Palacio-Mancheno, P.E.; Evaschwick-Rogler, T.W.; Laudier, D.M.; Purmessur, D.; Iatridis, J.C. Hyperosmolality induces notochordal cell differentiation with aquaporin3 upregulation and reduced N-cadherin expression. *J. Orthop. Res.* 2017, 36, 788–798.
21. Holmes, M.W.A.; Bayliss, M.T.; Muir, H. Hyaluronic acid in human articular cartilage. Age-related changes in content and size. *Biochem. J.* 1988, 250, 435–441.
22. Roughley, P.J.; Mort, J.S. The role of aggrecan in normal and osteoarthritic cartilage. *J. Exp. Orthop.* 2014, 1, 8.
23. Sivan, S.S.; Wachtel, E.; Roughley, P. Structure, function, aging and turnover of aggrecan in the intervertebral disc. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 2014, 1840, 3181–3189.
24. Vo, N.V.; Hartman, R.A.; Yurube, T.; Jacobs, L.J.; Sowa, G.A.; Kang, J.D. Expression and regulation of metalloproteinases and their inhibitors in intervertebral disc aging and degeneration. *Spine J.* 2013, 13, 331–341.
25. Levett, P.A.; Melchels, F.P.; Schrobback, K.; Hutmacher, D.W.; Malda, J.; Klein, T.J. A biomimetic extracellular matrix for cartilage tissue engineering centered on photocurable gelatin, hyaluronic acid and chondroitin sulfate. *Acta Biomater.* 2014, 10, 214–223.
26. Strand, V.; Conaghan, P.; Lohmander, L.; Koutsoukos, A.; Hurlley, F.; Bird, H.; Brooks, P.; Day, R.; Puhl, W.; Band, P. An integrated analysis of five double-blind, randomized controlled trials evaluating the safety and efficacy of a hyaluronan product for intra-articular injection in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthr. Cartil.* 2006, 14, 859–866.
27. Ishizuka, S.; Tsuchiya, S.; Ohashi, Y.; Terabe, K.; Askew, E.B.; Ishizuka, N.; Knudson, C.B.; Knudson, W. Hyaluronan synthase 2 (HAS2) overexpression diminishes the pro-catabolic activity of chondrocytes by a mechanism independent of extracellular hyaluronan. *J. Biol. Chem.* 2019, 294, 13562–13579.

РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

# АМБЕНЕ<sup>®</sup> БИО

## БЫСТРЫЙ ЗАПУСК ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ



### КОРОТКИЙ КУРС 10 ИНЪЕКЦИЙ<sup>1</sup>

### ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ 6 МЕСЯЦЕВ БЕЗ БОЛИ<sup>2</sup>



**ПРЕДСКАЗУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ**  
РАСТВОР С ТОЧНЫМ КОЛИЧЕСТВОМ  
ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА (100 МГ В 1 МЛ)<sup>1</sup>



**СИНЕРГИЯ ЧЕТЫРЕХ КОМПОНЕНТОВ  
ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ДЕЙСТВИЯ –**  
УМЕНЬШЕНИЕ БОЛИ, УЛУЧШЕНИЕ  
ФУНКЦИЙ СУСТАВОВ, ЗАМЕДЛЕНИЕ<sup>2</sup>  
РАЗВИТИЯ ОСТЕОАРТРОЗА



**ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ**  
ЗА СЧЕТ ПОЛНОСТЬЮ ОЧИЩЕННОГО  
ОТ ПРИМЕСЕЙ СОСТАВА<sup>2</sup>



**ЛУЧШЕ ДОСТУП К ПОРАЖЕННОЙ ТКАНИ**  
ПЕПТИДЫ НЕБОЛЬШОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО  
ВЕСА (300-600ДА)<sup>2</sup>

1. ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АМБЕНЕ<sup>®</sup>БИО, ДЛЯ СПОСОБА ПРИМЕНЕНИЯ: ПО 2 МЛ ЧЕРЕЗ ДЕНЬ, КУРС ЛЕЧЕНИЯ СОСТАВЛЯЕТ 10 ИНЪЕКЦИЙ ПО 1 ИНЪЕКЦИИ ЧЕРЕЗ ДЕНЬ В ТЕЧЕНИИ 20 ДНЕЙ; 2. МЕНЬШИКОВА И.В., СОРОЦКАЯ В.И., ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОАРТРОЗА КРУПНЫХ И МЕЛКИХ СУСТАВОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНЪЕКЦИОННОГО ХОНДРОПРОТЕКТОРА КОМПЛЕКСНОГО ДЕЙСТВИЯ, ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ, 2021; 4 (24), 54-59

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ



ООО ПРОМОМЕД ДМ  
129090 МОСКВА, ПРОСПЕКТ МИРА, 13 СТР.1, ОФИС 106  
8-495-640-25-28 WWW.PROMO-MED.RU



# Международное многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование (DISSCO): влияние диацереина по сравнению с целекоксибом на симптомы остеоартрита коленного сустава

*Реферативный перевод*

**Источник:** Rheumatology 2020;59:3858–3868. doi:10.1093/rheumatology/keaa072

**Jean-Pierre Pelletier<sup>1</sup>, Jean-Pierre Raynauld<sup>2</sup>, Marc Dorais<sup>3</sup>, Louis Bessette<sup>4</sup>, Eva Dokoupilova<sup>5</sup>, Frederic Morin<sup>6</sup>, Karel Pavelka<sup>7</sup>, Patrice Paiement<sup>8</sup> и Johanne Martel-Pelletier<sup>1</sup>**; для научной группы исследования DISSCO

<sup>1</sup> Osteoarthritis Research Unit, University of Montreal Hospital Research Centre (CRCHUM),

<sup>2</sup> Institut de Rhumatologie de Montreal, Монреаль, Квебек,

<sup>3</sup> StatSciences Inc., Notre-Dame-de-l'Île-Perrot,

<sup>4</sup> Groupe de Recherche en Rhumatologie et Maladies Osseuses, Sainte-Foy, Квебек, Канада,

<sup>5</sup> MEDICAL PLUS s. r. o., Uherske Hradiste, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutics, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, Брно, Чехия,

<sup>6</sup> Centre de Recherche Musculosquelettique, Trois-Rivieres, Квебек, Канада,

<sup>7</sup> Institute of Rheumatology and Clinic of Rheumatology, Прага, Чехия,

<sup>8</sup> Imaging Research & Development, ArthroLab Inc, Монреаль, Квебек, Канада

## ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДЛЯ РЕВМАТОЛОГИИ

По эффективности снижения интенсивности боли при остеоартрите коленного сустава диацереин сравним с целекоксибом после 6-месячного курса лечения.

Новых проблем безопасности не выявлено; DISSCO подтверждает положительное соотношение пользы и риска терапии диацереином при лечении остеоартрита коленного сустава.

Диацереин является альтернативой ингибиторам ЦОГ-2 при лечении остеоартрита коленного сустава.

## ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) — одно из наиболее распространенных инвалидизирующих хронических заболеваний, особенно среди пожилого населения [1, 2], способствующее заметному снижению качества жизни и постепенной потере функции [3, 4]. Оно также связано с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смерти [5, 6].

На сегодня лечение ОА остается, главным образом, симптоматическим. Из фармакологических средств часто применяются и рекомендуются НПВП, ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и обезболивающие препараты, такие как парацетамол (ацетаминофен), действие которых наступает довольно быстро [7–11]. Хотя эти препараты часто применяются при обострениях заболевания, их длительное применение может привести к значительным нежелательным явлениям (НЯ), таким как ССЗ, токсическое действие на почки и печень [12–15].

Симптоматические препараты медленного действия для лечения ОА (СПМДОА) — группа препаратов, включающих диацереин, глюкозамин и хондроитина сульфат (ХС), которые уже много лет применяются для лечения неострых симптомов ОА. СПМДОА рекомендуются отдельно и в сочетании с обезболивающими препаратами / НПВП для длительного лечения ОА [16–18]. Кроме того, рекомендации Европейского общества клинических и экономических аспектов остеопороза, остеоартрита и костно-мышечных заболеваний (ESCEO) предлагают применять их длительно в качестве терапии первой линии (базисной) [16, 18, 19].

Диацереин представляет собой производное антрахинона, успешно применяющееся для лечения симптомов ОА и обладающее положительным соотношением пользы и риска [17, 20–23].

Исследования ясно установили эффективность диацереина в сравнении с плацебо при ОА коленного и тазобедренного сустава [17, 20–23], а также степень эффективности облегчения симптомов ОА и улучшения функции, сходную с наблюдаемой при применении традиционных неселективных НПВП [17, 23]. Важно отметить, что диацереин показал выраженный эффект «последствия», его эффективность сохранялась несколько недель или месяцев после прекращения лечения [17, 20–23]. В отличие от НПВП, диацереин не влияет на синтез простагландинов [24]. Кроме того, основным механизмом действия диацереина является ингибирование IL-1 $\beta$  и его сигнального пути, также показано его антикатаболическое действие в тканях, пораженных ОА [25]. Этот альтернативный механизм действия, вероятно, объясняет отсутствие токсичности в верх-

них отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [26] и сердечно-сосудистой токсичности [27], по сравнению с НПВП.

В связи с лучшими показателями безопасности для ЖКТ, селективные ингибиторы ЦОГ-2, такие как целекоксиб, стали одними из самых распространенных и рекомендуемых НПВП для симптоматического лечения ОА [7–11, 13, 18, 19]. Однако исследований по сравнению эффективности и безопасности диацереина и целекоксиба пока не проводилось.

## ЦЕЛЬ

Таким образом, основной целью исследования DISSCO (a multicentre study on the effect of Diacerein on Structure and Symptoms vs Celecoxib in Osteoarthritis — многоцентровое исследование влияния диацереина в сравнении с целекоксибом на структурные изменения и симптомы остеоартрита) была сравнительная оценка эффективности диацереина и целекоксиба после 6-месячного курса лечения симптоматического ОА коленного сустава от умеренной до тяжелой степени. Это исследование проводилось для подтверждения не меньшей эффективности: в этом случае, стандартное лечение должно быть утвержденным или широко применяющимся, этому требованию соответствует целекоксиб, который также доказал свое превосходство над плацебо [28–30]; следовательно, группа плацебо или контрольная группа без лечения была бы неприемлемой с методологической точки зрения [31].

## МЕТОДЫ

### План исследования

DISSCO — исследование, зарегистрированное Национальными институтами здравоохранения (NIH; NCT02688400) и Европейской базой данных клинических исследований (EudraCT 2015-002933-23) как исследование фазы III (Канада) или IV (Европа); это международное, многоцентровое, рандомизированное, контролируемое исследование в параллельных группах, проводимое для подтверждения не меньшей эффективности диацереина (50 мг дважды в сутки) по сравнению с целекоксибом (200 мг раз в сутки) для облегчения симптомов ОА. Для участия в исследовании привлекали пациентов общественных больниц или клиник в Канаде и Европе (Испания, Австрия, Бельгия и Чехия). Исследование проводилось с 12 мая 2016 г. по 26 июня 2018 г. в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации и Надлежащей клинической практикой. Для всех участвующих центров было получено одобрение этического совета организации или центрального этического совета, и все пациенты дали письменное информированное согласие на участие.

### Выбор пациентов

Для участия в исследовании выбирали мужчин и женщин > 50 лет с первичным и симптоматическим ОА коленного сустава, соответствующих критериям классификации ОА коленного сустава Американской коллегии ревматологов [32], со степенью ОА 2 или 3 по Келлгрэну-Лоуренсу [33] и болью от умеренной до сильной [оценка боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (0–10 см) при ходьбе по ровной поверхности > 4 см] при включении. В случае ОА двух коленных суставов для оценки выбирали сустав с наиболее выраженными симптомами (оценка по ВАШ > 4 см) на момент отбора, если он соответствовал критериям включения. Исключали пациентов с сопутствующими заболеваниями или патологией суставов, способной помешать оценке исследуемого сустава, или сопутствующими заболеваниями, которые могут помешать успешному завершению исследования, например ССЗ или желудочно-кишечными заболеваниями в анамнезе.

### Схемы лечения и рандомизация

Включённых в исследование пациентов с помощью компьютерной программы рандомизировали

в соотношении 1:1 на 2 группы: терапии диацереином в дозе 50 мг раз в сутки в течение 1 месяца и 50 мг дважды в сутки в последующем или целекоксибом в дозе 200 мг раз в сутки. Пациенты в обеих группах принимали одинаковое количество капсул в день. Пациенты в группе диацереина принимали по одной капсуле диацереина и одной капсуле соответствующего плацебо в течение 1 месяца, а затем две капсулы диацереина, а пациенты в группе целекоксиба принимали одну капсулу целекоксиба и одну капсулу соответствующего плацебо. Капсулы целекоксиба, доступные на рынке, заключали в дополнительные капсулы, чтобы сделать их визуально и физически неотличимыми от капсул диацереина с целью соблюдения двойного слепого плана исследования. Пациентам разрешалось принимать таблетки ацетаминофена в дозе до 2 г/день (500 мг четыре раза в день) в качестве экстренной помощи, за исключением 48 часов до визита (клинической оценки).

Исследовательские центры оценивали соблюдение пациентом режима приема исследуемого препарата при каждом визите в рамках исследования (путем опроса пациентов и учета выданных / возвращённых препаратов) и фиксировалось

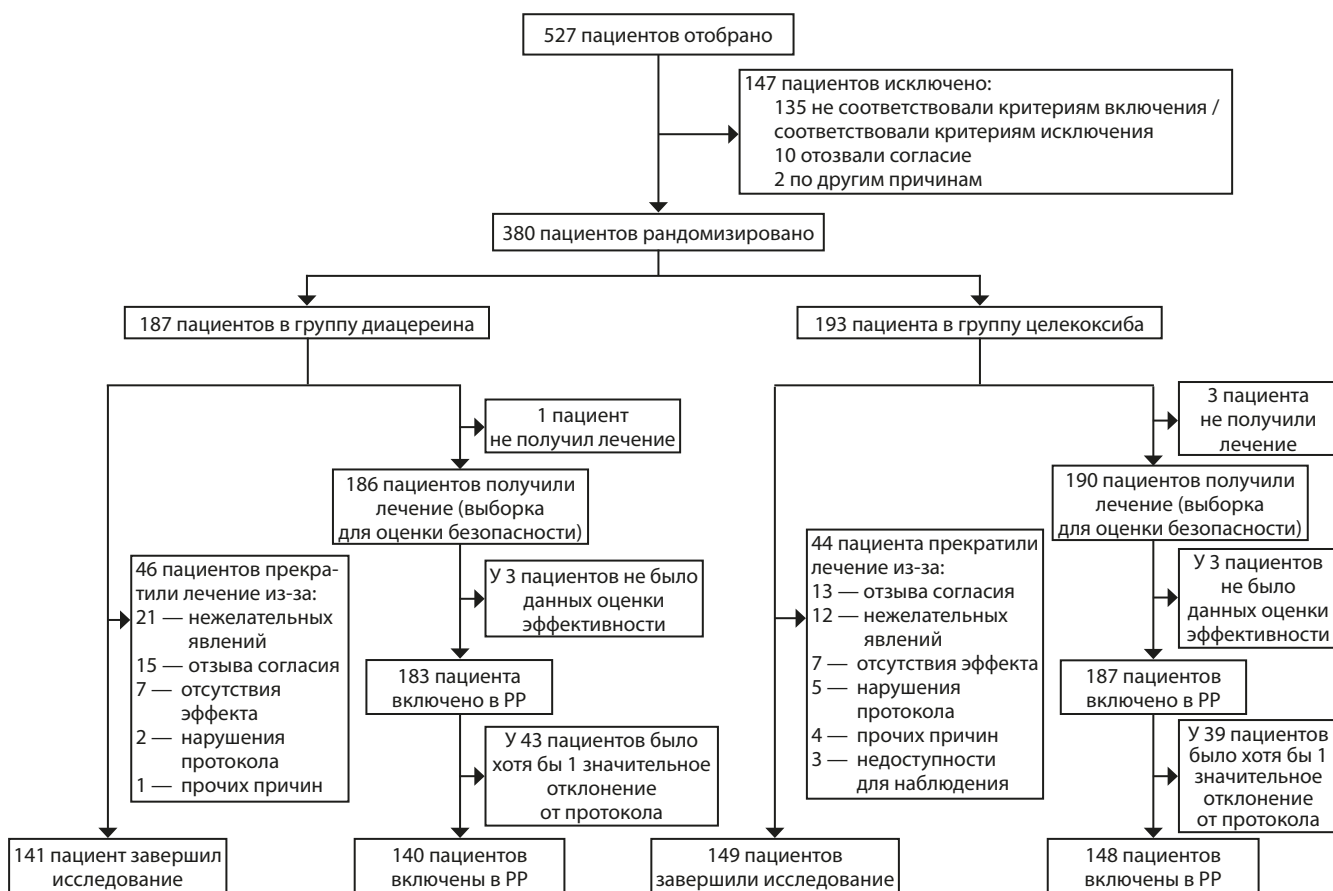


Рис. 1. Схема участия пациентов

**Таблица 1. Исходные демографические и клинические характеристики выборки РР**

	Диацереин (n = 140)	Целекоксиб (n = 148)
Возраст, лет	63,7 (6,1) <sup>a</sup>	64,1 (6,5)
Женщины, n (%)	102 (72,9)	111 (75,0)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	31,5 (5,8)	30,1 (5,1)
Идентификация исследуемого коленного сустава (правый), n (%)	62 (44,3)	74 (50,0)
Наиболее распространенные обезболивающие средства перед включением в исследование, n (%)		
Парацетамол	28 (20,0)	36 (24,3)
Ибупрофен	11 (7,9)	6 (4,1)
Целекоксиб	9 (6,4)	4 (2,7)
Диклофенак	8 (5,7)	6 (4,1)
WOMAC		
Общая оценка (0–240 см)	136,6 (44,2)	129,6 (38,3)
Оценка боли (0–50 см)	28,7 (9,1)	27,0 (8,2)
Оценка скованности (0–20 см)	11,8 (4,3)	11,7 (3,9)
Оценка физической функции (0–170 см)	96,1 (33,7)	90,9 (28,8)
Оценка боли по ВАШ (0–10 см)	6,5 (1,3)	6,4 (1,2)
Припухлость и выпот в суставе (есть), n (%)	30 (21,6)	35 (23,8)
Общая оценка активности болезни пациентом (0–10 см)	6,1 (1,9)	5,8 (1,8)
Общая оценка активности болезни исследователем (0–10 см)	5,9 (1,3)	5,9 (1,4)
Качество жизни (SF-36) (0–100)		
Общая оценка физического компонента	34,8 (7,1)	34,1 (6,6)
Общая оценка ментального компонента	48,7 (10,3)	50,3 (9,6)

<sup>a</sup>Данные представляют собой среднее (С. О.), если не указано иное. n: число пациентов в группе лечения; РР: выборка по протоколу; SF-36: краткая форма оценки состояния здоровья из 36 пунктов; ВАШ: визуальная аналоговая шкала; WOMAC: индекс остеоартрита Университетов Западного Онтарио и МакМастера.

в электронной форме истории болезни. Пациенты считались комплаентными, если расчетное соблюдение дозировки и режима приёма исследуемого препарата составляло не менее 75 %, если только доза не была отменена из-за НЯ или других причин (для чего требовалось одобрение исследователя).

#### Анализ результатов:

Основная цель состояла в том, чтобы показать, что диацереин не уступает целекоксибу с точки зрения уменьшения боли по шкале WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, подшкала боли) через 6 месяцев (182 дня) лечения пациентов с симптомами ОА коленного сустава.

Показатели безопасности включали частоту НЯ, изменения в различных лабораторных тестах и жизненных показателях.

#### Статистический анализ

Сравнение результатов терапии проводили путем сопоставления фактора лечения в зависимости от времени. Эффекты лечения оценивали как средние значения по методу наименьших квадратов (LSM) и их стандартное отклонение (С. О.) и 95 % доверительный интервал (ДИ). Различия между видами лечения были различиями между LSM и их С. О. и 95 % ДИ. Для заявления о не меньшей эффективности верхняя граница 95 % ДИ разницы в скорректированном среднем различии между диацереином и целекоксибом на 182 день должна быть меньше 5 (шкала 0–50) в выборке РР. Количественные данные анализировали с помощью t-критерия Стьюдента (Гауссовские переменные) или критерия Манна-Уитни (негауссовские переменные), а качественные данные анализировали с помощью критерия  $\chi^2$ . Все дополнительные конечные

**Таблица 2. Основной анализ эффективности: абсолютное изменение оценки боли по WOMAC**

	Диацереин	Целекоксиб	значение p	Различия между группами лечения
Основной анализ				
PP	(n = 140)	(n = 148)		
	-11,1 (0,9) <sup>a</sup>	-11,8 (0,9) <sup>a</sup>	0,597 <sup>b</sup>	0,7 (-1,8, 3,2) <sup>c</sup>
Подтверждающий анализ				
ITT	(n = 183)	(n = 187)		
	-9,6 (0,8) <sup>a</sup>	-10,0 (0,8) <sup>a</sup>	0,712 <sup>b</sup>	0,4 (-1,9, 2,7) <sup>c</sup>
ITT (LOCF) <sup>d</sup>	(n = 183)	(n = 187)		
	-9,5 (0,8) <sup>a</sup>	-10,0 (0,8) <sup>a</sup>	0,657 <sup>b</sup>	0,5 (-1,7, 2,8) <sup>c</sup>

Оценка боли по шкале WOMAC 0–50. <sup>a</sup>Абсолютное изменение на день 182 по сравнению с исходным значением, скорректированные средние (С. О.) для модели СМПИ. <sup>b</sup>Модель СМПИ, значение P эффекта лечения. Скорректированные средние для модели СМПИ (95 % ДИ). <sup>c</sup>Модель СМПИ, если отсутствующие данные подставляли с помощью подхода LOCF. ITT: выборка с назначенным лечением; LOCF: перенос вперед данных последнего наблюдения; СМПИ: смешанные модели для повторных измерений; n: число пациентов в группе лечения; PP: выборка по протоколу; WOMAC: индекс остеоартрита Университетов Западного Онтарио и МакМастера.

критерии анализировали в выборке с назначенным лечением (ITT) на 182 день / при досрочном прекращении участия. Для статистического анализа использовали программу SAS<sup>VR</sup> версии 9.2 (SAS Institute, Кэри, Северная Каролина, США). Для всех анализов статистические критерии были двухсторонними при 5 % уровне значимости.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Распределение пациентов и характеристики.

Всего было отобрано 527 пациентов, 380 рандомизировано. Из них 376 включили в выборку для оценки безопасности, 370 — в анализ ITT (intention-to-treat) и 288 — в анализ PP (per protocol). Частота завершения исследования и причины выбывания были сходны в обеих группах лечения (рис. 1).

Проанализированные исходные и клинические характеристики участников и тех, кто прекратил лечение досрочно, были идентичны. У пациентов в двух группах выборки PP (основной анализ) были сходные демографические и исходные характеристики (табл. 1), и группы были хорошо уравновешены в исходный момент. Средняя исходная оценка боли по шкале WOMAC составила 28,7 (9,1) в группе диацереина и 27,0 (8,2) в группе целекоксиба; оценка интенсивности по ВАШ была 6,5 (1,3) и 6,4 (1,2), соответственно. Характеристики ITT (дополнительные результаты) были сходны с таковыми в PP.

### Основной анализ эффективности

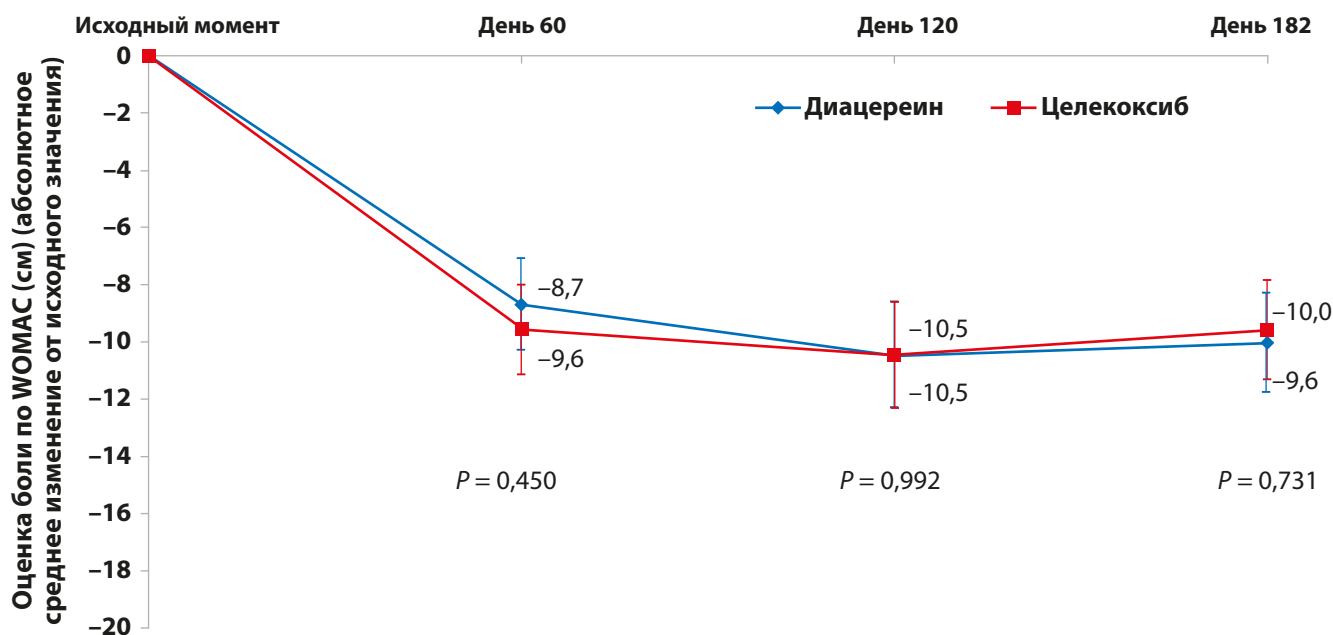
В выборке по протоколу скорректированное абсолютное изменение (С. О.) оценки боли по WOMAC

на 182 день по сравнению с исходной было -11,1 (0,9) в группе диацереина и -11,8 (0,9) в группе целекоксиба (табл. 2). Скорректированное среднее межгрупповое различие (диацереин — целекоксиб) составило 0,7 (95 % ДИ: — 1,8, 3,2; P = 0,579). Не меньшая эффективность диацереина в сравнении с целекоксибом была доказана, так как верхняя граница 95 % ДИ межгруппового различия была меньше пяти. Подтверждающий анализ, выполненный в выборке с назначенным лечением, подтвердил вывод основного анализа (табл. 2).

### Дополнительные результаты

Результаты оценки дополнительных критериев эффективности (выборка с назначенным лечением) кратко представлены в табл. 3. На 182 день между двумя группами лечения не было обнаружено различий в любой из оценок боли по шкале WOMAC или ВАШ (табл. 3). Оба препарата привели к быстрому снижению баллов по подшкалам WOMAC, а также оценки боли по ВАШ, к 60 дню, что сохранилось со временем без значимых различий между группами в какой-либо момент (рис. 2). Частота ответа на лечение на основании критериев результата для ревматологических клинических исследований и Международного общества по исследованиям ОА (OMERACT-OARSI) [40] была сходной в обеих группах (P > 0,05) и сохранилась в течение периода наблюдения.

В течение курса терапии отмечено заметное постепенное снижение примерно на 50 % количества пациентов с припухлостью и/или выпотом в суставе



**Рис. 2.** Абсолютное изменение оценки боли по WOMAC по сравнению с исходной — сравнение между группами лечения (ИТТ).

Данные представляют собой среднее (95 % ДИ). Для межгруппового сравнения использовали t-критерий Стьюдента.

ИТТ: выборка с назначенным лечением; WOMAC: индекс остеоартрита Университетов Западного Онтарио и МакМастера.

без статистически значимых различий между группами.

Кроме того, обнаружено небольшое, но устойчивое улучшение общей оценки активности болезни пациентами без значительных различий между группами в какой-либо момент периода наблюдения (табл. 3). Изменение общей оценки активности болезни исследователем на 182 день в группе целекоксиба было немного, но значительно выше ( $P = 0,011$ ), чем в группе диацереина. Однако во время других визитов не было выявлено статистически значимого межгруппового различия (данные не показаны). В численных данных общей оценки ответа на лечение исследователем на 182 день отмечена тенденция в пользу диацереина ( $P = 0,057$ ). Улучшение качества жизни по опроснику из 36 пунктов (SF-36) на 182 день по общему физическому компоненту (ОФК) было немного выше в группе целекоксиба ( $P = 0,008$ ), а по общему ментальному компоненту (ОМК) — в группе диацереина ( $P = 0,042$ ).

Потребность в дополнительных препаратах (количество таблеток парацетамола в день) на протяжении исследования была низкой и сходной между группами (табл. 3). Общее соблюдение рекомендаций по лечению, определяемое как прием пациентами  $> 75\%$  назначенных доз за 6-месячный период исследования, было сходным в обеих группах лечения (диацереин 91,3 %; целекоксиб 93,6 %). Средняя длительность лечения составила 155,9 (52,8)

и 159,4 (52,7) дней в группе диацереина и целекоксиба, соответственно.

## БЕЗОПАСНОСТЬ

В целом, оба препарата хорошо переносились на протяжении исследования. Новых проблем безопасности лечения, выраженных в НЯ, отклонениях в анализах крови или клиническом осмотре не выявлено.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Это исследование показало, что диацереин по эффективности облегчения боли при первичном ОА коленного сустава с болью от умеренной до сильной не уступает целекоксибу (по подшкале оценки боли WOMAC) после 6-месячного курса лечения. В целом, влияние лечения на симптомы ОА было сходным в обеих группах. Результаты подтверждают эффективность диацереина [17] а также данные предыдущих исследований с участием пациентов с ОА коленного и тазобедренного сустава и болью от умеренной до сильной степени [41–45].

Влияние лечения на боль и/или симптомы было заметно уже на 60-й день и сохранялось на протяжении всего исследования. По данным на 60-й день, действие целекоксиба наступало немного быстрее, что согласуется с результатами предыдущих исследований [17, 41, 43, 45]. Возможное объяснение включает тот факт, что целекоксиб, в отличие от диацереина,

**Таблица 3. Дополнительные анализы эффективности в выборке ИТТ**

Результат	Диацереин (n = 183)	Целекоксиб (n = 187)	Значение p
Общая оценка по шкале WOMAC (0–240 см)			
Начало	135,5 (44,3)	130,1 (38,0)	—
182-й день	94,5 (55,3)	87,1 (56,6)	—
Изменение оценки скованности по WOMAC (0–20 см)	— 41,0 (53,1)	— 42,9 (55,0)	0,813 <sup>a</sup>
Начало	11,8 (4,2)	11,7 (4,0)	—
182-й день	8,2 (5,0)	7,7 (5,0)	—
Изменение оценки функции по WOMAC (0–170 см)	— 3,6 (5,0)	— 4,0 (5,3)	0,477 <sup>a</sup>
Начало	95,2 (33,7)	91,6 (28,8)	—
182-й день	68,1 (40,3)	62,3 (40,8)	—
Изменение оценки боли по ВАШ (0–10 см)	— 27,2 (39,0)	— 29,3 (39,8)	0,714 <sup>a</sup>
Начало	6,6 (1,3)	6,4 (1,3)	—
182-й день	4,2 (2,6)	3,9 (2,6)	—
Изменение	— 2,3 (2,6)	— 2,5 (2,6)	0,686 <sup>a</sup>
Число ответивших на лечение по критериям OMERACT-OARSI на 182-й день, n (%)	99 (55,6)	97 (53,3)	0,658 <sup>b</sup>
Припухлость и выпот в суставе на 182-й день, n (%)	19 (10,7)	23 (12,5)	0,601 <sup>b</sup>
Потребность в резервных препаратах (таблеток в день; дни 0–182)	1,1 (1,8)	0,9 (1,0)	0,330 <sup>a</sup>
Общая оценка активности болезни самим пациентом (0–10 см)			
Начало	5,9 (1,9)	5,8 (1,8)	—
182-й день	4,2 (2,5)	3,8 (2,5)	—
Изменение общей оценки активности болезни исследователем (0–10 см)	— 1,8 (2,8)	— 2,0 (3,0)	0,592 <sup>a</sup>
Начало	5,9 (1,3)	5,9 (1,4)	—
182-й день	3,9 (2,4)	3,2 (2,3)	—
Изменение	— 2,0 (2,6)	— 2,7 (2,6)	0,011 <sup>a</sup>
Общая оценка ответа на лечение пациентом на 182-й день (0–10)	3,9 (2,6)	3,6 (2,5)	0,381 <sup>a</sup>
Общая оценка ответа на лечение исследователем на 182-й день (0–10)	3,9 (2,5)	3,4 (2,4)	0,057 <sup>a</sup>
Качество жизни (SF-36) (0–100)			
Общая оценка физического компонента			
Начало	34,7 (7,0)	34,0 (6,4)	—
182-й день	37,2 (7,8)	38,6 (8,3)	—
Изменение	2,5 (6,7)	4,6 (8,1)	0,008 <sup>a</sup>
Общая оценка ментального компонента			
Начало	49,2 (10,1)	49,4 (10,1)	—
182-й день	51,0 (8,8)	49,7 (9,4)	—
Изменение	1,6 (8,3)	— 0,1 (8,9)	0,042 <sup>a</sup>

Данные представляют собой среднее (С. О.), если не указано иное. <sup>a</sup>Для непрерывных переменных при межгрупповых сравнениях использовали t-критерий Стьюдента или критерий Манна-Уитни. <sup>b</sup>Межгрупповое сравнение с помощью критерия  $\chi^2$ . n: число пациентов в группе лечения; ИТТ: выборка с назначенным лечением; OARSI: Международное общество исследований остеоартрита; OMERACT: измерение результата для ревматологических клинических исследований; SF-36: краткий опросник оценки состояния здоровья из 36 пунктов; ВАШ: визуальная аналоговая шкала; WOMAC: индекс остеоартрита Университетов Западного Онтарио и МакМастера.

ингибирует синтез простагландинов, а этот механизм действия, как известно, быстро уменьшает симптомы ОА [14, 23]. Режим со ступенчатым повышением дозы диацереина (50 мг в сутки в первый месяц и 100 мг в последующем) также может объяснить незначительную задержку ответа на терапию. Необходимо отметить, что между двумя видами лечения не было выявлено значимых различий в степени облегчения симптомов заболевания в какой-либо момент времени. Однако следует признать, что первый визит по оценке влияния лечения на симптомы производился на 60-й день, поэтому более быстрый ответ на лечение целекоксибом в сравнении с диацереином мог быть недооценен. Это одна из причин, по которой на ранней фазе симптоматического лечения ОА наибольшей пользы можно достичь при совместном применении НПВП и СПМДОА [16, 18, 19, 41, 45]. Важно, что степень соблюдения рекомендаций по лечению и применение дополнительных препаратов были сходны в обеих группах лечения и, следовательно, не влияли на оценку ответа на лечение.

Результаты анализа частоты ответа по критериям OMERACT — OARSI также подтверждают превосходный клинический ответ на оба препарата: ~60 % пациентов ответили на лечение по результатам на 120 и 182 дни. Эти данные подтверждают эффективность диацереина для снижения боли и улучшения физической функции при ОА, а также улучшения общего состояния по оценке пациентами. Наши данные также подтверждают предыдущие результаты, говорящие о сравнимой эффективности диацереина и НПВП в отношении уменьшения боли при ОА [17, 41, 43], как и других СПМДОА, например ХС [46, 47].

При обоих видах лечения постепенное снижение в течение курса терапии процента пациентов с припухлостью / выпотом в суставе, вероятно, отражает значительное противовоспалительное действие препаратов и согласуется с предыдущими данными сравнения целекоксиба с ХС [46], другим СПМДОА.

Могут возникнуть вопросы по поводу результатов оценки общей активности болезни исследователем, а также улучшения по опроснику SF-36 (физический и ментальный компоненты), которые различались между группами. Различие, хотя статистически значимое, было очень малым и, определенно, неощутимым для пациентов, таким образом, его можно считать клинически незначимым.

Частота НЯ, связанных с лечением, была примерно одинаковой в обеих группах, за исключением побочных явлений со стороны ЖКТ (диареи) в группе диацереина. В целом эти явления оценили как легкие или умеренные, а случаи полной отмены лечения из-за них в группе диацереина были очень редкими, что согласуется с предыдущими публикациями [17].

Частота диареи, основного побочного явления, связанного с лечением диацереином, в этом исследовании была ниже, чем описано ранее в некоторых других исследованиях [17, 20, 42]. Это можно объяснить, во-первых, отбором пациентов, исключавшим значимые заболевания ЖКТ, и, во-вторых, ступенчатым повышением дозы диацереина в этом исследовании. И наконец, лекарственная форма, используемая в настоящем исследовании, также повлияла на низкую частоту диареи [48].

О хороших показателях безопасности диацереина также говорит отсутствие каких-либо серьезных НЯ, связанных с лечением, за исключением одного случая незначительного и временного повышения активности трансаминаз печени, которое быстро и самопроизвольно разрешилось после отмены диацереина. Следует отметить, что другой возможной причиной повышения лабораторных показателей функции печени у пациента мог быть сопутствующий приём фибрата [49].

Отсутствие значительных проблем безопасности при применении диацереина в этом исследовании поддерживает последние рекомендации Европейского общества клинических и экономических аспектов остеопороза, ОА и костно-мышечных заболеваний (ESCEO) [18, 19], в которых диацереин предлагается в качестве безопасной альтернативы НПВП или целекоксибу, особенно для людей с риском ССЗ или желудочно-кишечных заболеваний, имеющих противопоказания к применению таких препаратов.

Следует отметить, что из исследования исключали пациентов с заболеваниями верхних отделов ЖКТ, почек и/или сердечно-сосудистой системы в настоящем или прошлом. Эти критерии исключения, соответствующие плану любого исследования с использованием НПВП в качестве препарата сравнения, возможно, способствовали отбору пациентов, для которых долговременное применение целекоксиба значительно безопаснее, чем можно ожидать в условиях реальной практики. Кроме того, в исследовании включали пациентов с низким риском ССЗ, что могло повлиять на результаты, «защитив» когорту целекоксиба от возникновения таких явлений. Сходным образом, из исследования исключили пациентов с хроническими заболеваниями почек, еще одним хорошо известным противопоказанием к применению НПВП, что могло объяснить низкую частоту усиления гипертензии.

В дополнение к этой особенности отбора пациентов, ограничения этого исследования связаны с его длительностью и выбором клинических критериев оценки. Все конечные критерии, оценивавшиеся на 182-й день, были результатами, сообщае-



мыми самими пациентами. Таким образом, на них могло повлиять не только исследуемое лечение, но и дополнительные факторы, такие как ожидания исследователей и участников, индивидуальное восприятие боли или эффективности лечения [50]. Однако согласно Ehrlich и соавт. [37], минимальное ощутимое клиническое уменьшение боли в колене по шкале WOMAC (0–100) составляет около 10, тогда как через 6 месяцев этот предел мог быть легко пройден при лечении как диацереином, так и целекоксибом, показывая пользу обоих препаратов, однако значимых различий между группами терапии не наблюдалось.

Результаты показывают, что диацереин по эффективности снижения боли не уступает целекоксибу. Через 6 месяцев в результате лечения пациентов с ОА коленного сустава и болью от умеренной до сильной степени не было обнаружено различий в уровне скованности или функциональных ограничений, и диацереин показал хорошую безопасность и переносимость. Следовательно, результаты исследования DISSCO демонстрируют положительное соотношение пользы и риска терапии диацереином при ОА коленного сустава и подтверждают, что диацереин является препаратом выбора при данном показании, позволяющим избежать использования ингибиторов ЦОГ-2.

Наиболее изученным и назначаемым в РФ препаратом с МНН диацереин является Диафлекс Ромфарм (Rompharm Company, Румыния). Эффективность и безопасность препарата Диафлекс Ромфарм при лечении пациентов с остеоартритом коленных суставов и хронической неспецифической боли в спине подтверждена многочисленными исследованиями, проведёнными как исследовательскими центрами, так и в условиях реальной клинической практики. В этих же исследованиях были отмечены положительные плейотропные эффекты — достоверное снижение индекса массы тела, уровней липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, глюкозы, мочевой кислоты.

В 2016 году группа ESCEO опубликовала подробный отчёт на основании экспертного заключения, в котором **определяет диацереин как препарат первой линии для базисной фармакологической терапии остеоартрита**, дополнительно отмечая в нём, что за 20 лет применения препарата в Европе не поступило ни одного сообщения о развитии острого коронарного синдрома или инфаркта миокарда в рамках пострегистрационного фармаконадзора, что свидетельствует об отсутствии токсического воздействия на сердечно-сосудистую систему. Этот факт, а также данные об отсутствии влияния на показатели свёртываемости крови, полученные в клинических исследованиях препарата Диафлекс Ромфарм, предоставляют возможность применять его одновременно с пероральными антикоагулянтами и антиагрегантами, что особенно актуально в период пандемии COVID-19.

#### Литература

1. IQVIA, 2021
2. Pavelka K, Bruyere O, Cooper C et al. Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCEO. *Drugs Aging* 2016; 33 (2): 75–85. DOI: 10.1007/s40266-016-0347-4.
3. Наумов А. В., Ховасова Н. О. Рекомендованная терапия остеоартрита: новые решения старых задач. *PMЖ*. 2016. Т. 24. № 3. С. 197–202.
4. Алексеева Л. И., Таскина Е. А., Кашеварова Н. Г., Шарапова Е. П., Аникин С. Г., Стребкова Е. А., Короткова Т. А., Раскина Т. А., Зюнова Е. В., Оттева Э. Н. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56 (2):157–163.

#### Литература

1. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ* 2003;81:646–56.
2. Murray CJ, Vos T, Lozano R et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2197–223.
3. Hilgsmann M, Cooper C, Arden N et al. Health economics in the field of osteoarthritis: an expert's consensus paper from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2013;43: 303–13.
4. Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull* 2013;105:185–99.
5. Wang H, Bai J, He B, Hu X, Liu D. Osteoarthritis and the risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of observational studies. *Sci Rep* 2016;6:39672.
6. Hall AJ, Stubbs B, Mamas MA, Myint PK, Smith TO. Association between osteoarthritis and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:938–46.
7. Jordan KM, Arden NK, Doherty M et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145–55.
8. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:476–99.
9. Hochberg MC, Altman RD, April KT et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res* 2012;64:465–74.
10. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014;22:363–88.
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Osteoarthritis: care and management. In: NICE clinical guideline [CG177] 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg177> (14 November 2018, date last accessed).

12. FDA. Drug Safety Communication 13 January 2011: Prescription Acetaminophen Products to be Limited to 325 mg Per Dosage Unit: Boxed Warning Will Highlight Potential for Severe Liver Failure. 2011. <https://wayback.archive-it.org/7993/20170111224110/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm239821.htm> (21 February 2020, date last accessed).
13. Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769–79.
14. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Rannou F, Cooper C. Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum* 2016;45(4 Suppl):S22–7.
15. Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2016;75:552–9.
16. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2014;44:253–63.
17. Fidelix TS, Macedo CR, Maxwell LJ, Fernandes Moca Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD005117.
18. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis—from evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum* 2016;45(4 Suppl):S3–11.
19. Bruyere O, Honvo G, Veronese N et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2019;49:337–50.
20. Rintelen B, Neumann K, Leeb BF. A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2006;166:1899–906.
21. Bartels EM, Bliddal H, Schondorff PK et al. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:289–96.
22. Panova E, Jones G. Benefit–risk assessment of diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Drug Saf* 2015;38:245–52.
23. Pavelka K, Bruyere O, Cooper C et al. Diacerein: benefits, risks and place in the management of osteoarthritis. An opinion-based report from the ESCEO. *Drugs Aging* 2016;33:75–85.
24. Franchi-Micheli S, Lavacchi L, Friedmann CA, Zilletti L. The influence of rhein on the biosynthesis of prostaglandin-like substances in vitro. *J Pharm Pharmacol* 1983;35:262–4.
25. Martel-Pelletier J, Pelletier JP. Effects of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2010;2:95–104.
26. Petrillo M, Montrone F, Ardizzone S, Caruso I, Porro GB. Endoscopic evaluation of diacetyl-rhein-induced gastric-mucosal lesions. *Curr Ther Res Clin Exp* 1991;49: 10–5.
27. Mattei E, Marzoli GA, Oberto G, Brunetti MM. Diacerein effects on the cardiovascular function of the conscious dog following repeated oral administration. *RTC Study No. 70600*. RTC Research Toxicology Centre. 2009.
28. Bingham CO III, Sebba AI, Rubin BR et al. Efficacy and safety of etoricoxib 30 mg and celecoxib 200 mg in the treatment of osteoarthritis in two identically designed, randomized, placebo-controlled, non-inferiority studies. *Rheumatology* 2007;46:496–507.
29. Rother M, Lavins BJ, Kneer W et al. Efficacy and safety of epicutaneous ketoprofen in Transfer-some (IDEA-033) versus oral celecoxib and placebo in osteoarthritis of the knee: multicenter randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1178–83.
30. Bingham CO III, Bird SR, Smugar SS, Xu X, Tereshkovec AM. Responder analysis and correlation of outcome measures: pooled results from two identical studies comparing etoricoxib, celecoxib, and placebo in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:1289–93.
31. Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG et al. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials. *JAMA* 2006;295:1152–60.
32. Altman R, Asch E, Bloch D et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* 1986;29:1039–49.
33. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:494–502.
34. Birbara C, Ruoff G, Sheldon E et al. Efficacy and safety of rofecoxib 12.5 mg and celecoxib 200 mg in two similarly designed osteoarthritis studies. *Curr Med Res Opin* 2006;22:199–210.
35. Bingham CO III, Smugar SS, Wang H, Tereshkovec AM. Early response to COX-2 inhibitors as a predictor of overall response in osteoarthritis: pooled results from two identical trials comparing etoricoxib, celecoxib and placebo. *Rheumatology* 2009;48:1122–7.
36. Schnitzer TJ, Kivitz A, Fraysinet H, Duquesnois B. Efficacy and safety of naproxen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a 13-week prospective, randomized, multicenter study. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:629–39.
37. Ehrlich EW, Davies GM, Watson DJ et al. Minimal perceptible clinical improvement with the Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index questionnaire and global assessments in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000;27:2635–41.
38. International Conference on Harmonization (ICH) E9 Expert Working Group. ICH Harmonised Tripartite Guideline Topic E9: Statistical principles for clinical trials. *Stat Med* 1999;18:1905–42.
39. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). CPMP/EWP/482/99 Final. Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. London: European Medicines Agency, 2000. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-to-consider-switching-between-superiority-non-inferiority\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-to-consider-switching-between-superiority-non-inferiority_en.pdf) (21 February 2020, date last accessed).
40. Pham T, Van Der Heijde D, Lassere M et al. Outcome variables for osteoarthritis clinical trials: the OMERACTOARSI set of responder criteria. *J Rheumatol* 2003;30: 1648–54.
41. Nguyen M, Dougados M, Berdah L, Amor B. Diacerein in the treatment of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 1994;37:529–36.
42. Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. *The Diacerein Study Group. Arthritis Rheum* 2000;43: 2339–48.
43. Zheng WJ, Tang FL, Li J et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-dummy, diclofenac-controlled trial in China. *APLAR J Rheumatol* 2006;9: 64–9.
44. Brahmachari B, Chatterjee S, Ghosh A. Efficacy and safety of diacerein in early knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Rheumatol* 2009;28:1193–8.
45. Singh K, Sharma R, Rai J. Diacerein as adjuvant to diclofenac sodium in osteoarthritis knee. *Int J Rheum Dis* 2012;15:69–77.
46. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis* 2016;75:37–44.
47. Reginster JY, Dudler J, Blicharski T, Pavelka K. Pharmaceutical-grade chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONdroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Ann Rheum Dis* 2017; 76:1537–43.
48. Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Diacerein-containing products: same risk of diarrhoea? *Aging Clin Exp Res* 2018;30:411–2.
49. Newman CB, Preiss D, Tobert JA et al. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019;39:e38–e81.
50. McAlindon TE, Driban JB, Henrotin Y et al. OARSI Clinical Trials Recommendations: design, conduct, and reporting of clinical trials for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2015;23:747–60. Jean-Pierre Pelletier et al. 3868

# ДИАФЛЕКС

ДИАЦЕРЕИН КАПСУЛЫ 50 МГ № 30

**ИНГИБИРУЯ IL-1 $\beta$  ДОСТОВЕРНО СНИЖАЕТ БОЛЬ В СУСТАВАХ И ОКАЗЫВАЕТ ПОЗИТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ НА МЕТАБОЛИЗМ**



- ✓ Значительно снижает интенсивность боли в суставах и спине в течение курса терапии и в период последствия<sup>1,2</sup>
- ✓ Позволяет полностью отменить приём или значительно снизить потребность в традиционных НПВП и минимизировать риски их нежелательных реакций<sup>2</sup>
- ✓ Может применяться одновременно с антикоагулянтами и антиагрегантами вследствие отсутствия влияния на свёртывающую систему крови<sup>3</sup>
- ✓ Оказывает положительное влияние на показатели обмена глюкозы, липидов и мочевой кислоты<sup>4</sup>

Реклама

Rompharm Company  
Москва, ул. Горбунова, д. 2,  
стр. 3, офис 612В  
тел./факс: +7 (495) 269-00-39  
эл. почта: [info@rompharm.ru](mailto:info@rompharm.ru)  
[www.rompharma.ru](http://www.rompharma.ru)

1. Ковальчук В.В. и соавт. Пациент с болью в спине в практике клинициста. Возможности повышения эффективности терапии. Поликлиника, №2 2016.  
2. Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г. Эффективность и безопасность диацереина у пациентов с остеоартритом коленных суставов. Современная ревматология, №3 2017.  
3. Наумов А.В., Ховасова Н.О. Рекомендованная терапия остеоартрита: новые решения старых задач. РМЖ, № 3 2016.  
4. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. и др. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):157-163.

# Витамин D. Механизмы действия и терапевтический потенциал

*По материалам симпозиума в формате «Диалог экспертов»  
в рамках XII Междисциплинарного Международного Конгресса  
«Manage Pain» (8–10 ноября 2021 г., Москва)*

## Спикеры

**Алексей Борисович Данилов**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой нервных болезней,  
ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва

«Разговор между витамином D и системами контроля боли»

**Андрей Борисович Данилов**, д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней,  
ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва

«Роли витамина D в терапии пациентов с хронической болью»

«В настоящее время дефицит 25(OH)D представляет собой пандемию, затрагивающую преобладающую часть общей популяции, включая детей и подростков, взрослых, беременных и кормящих женщин, женщин в менопаузе, пожилых людей» [1]

**Michael F Holick,**

MD Professor of Medicine, Dermatology  
and Physiology, Boston University School of  
Medicine, Boston MA

## НЕМНОГО ИСТОРИИ

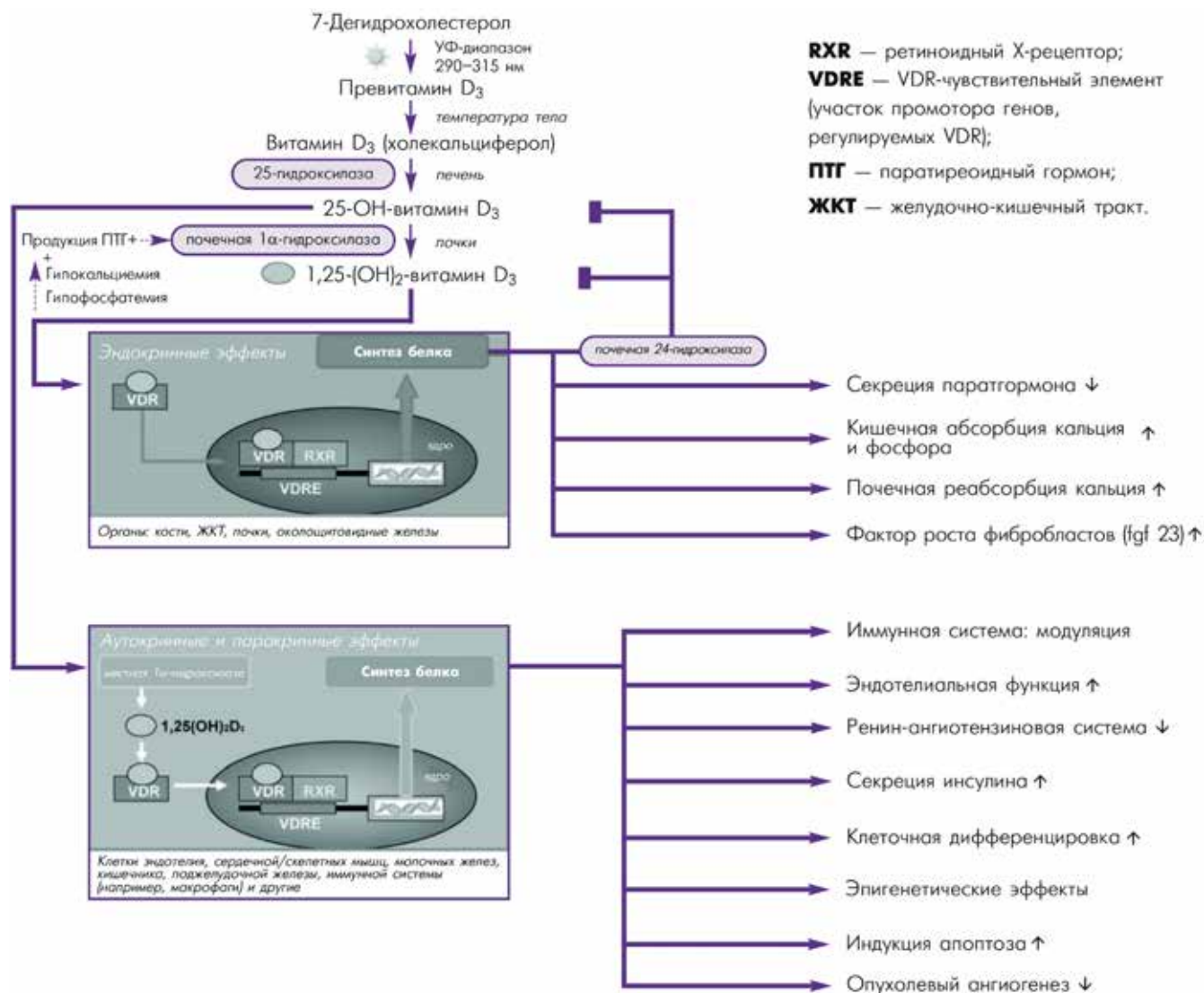
1919 год — впервые применено ультрафиолетовое облучение для лечения и профилактики рахита у детей.

1922 год — профессор биохимии университета Дж. Гопкинса Elmer Verner McCollum (1879–1967, США) объявляет об открытии витамина D.

1928 год — биохимик и химик-органик Adolf Otto Reinhold Windaus (1876–1959, Германия) получает Нобелевскую премию по химии за открытие химической структуры и свойств холестерина и витамина D.

1974 год — окончательно подтверждена гормональная природа витамина D и его комплексное влияние на различные функции организма.

С момента обнаружения противорахитического эффекта витамина D, научное сообщество в основном рассматривало роль «солнечного» витамина в метаболизме кальция и формировании костной ткани. Однако витамин D в его гормонально-активной форме  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ , кальцитриол] не только регулирует обмен кальция и фосфата, но и действует на многие внескелетные органы и ткани [2, 3]. Разнообразные биологические эффекты  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$  (эндокринные, аутокринные, паракринные) опосредуются его связыванием со специфическими рецепторами витамина D (VDR), присутствующими в клетках более чем 35 тканей, не участвующих в костном метаболизме (рис. 1) [6]. К ним относятся эндотелий, островки поджелудочной железы, гематопозитические клетки, сердечная и скелетные мышцы, моноциты, нейроны, плацента и Т-лимфоциты. Активированные VDR прямо и/или опосредовано влияют на функцию от 100 до 1250 генов (т. е. на 0,5–5 % всего генома человека) [3, 4].



\* Гормонально активная форма витамина D (1α,25-дигидроксивитамин D) не только регулирует кальциевый и фосфатный гомеостаз, но и обладает множеством внескелетных эффектов. Разнообразные биологические эффекты 1α,25(OH)<sub>2</sub>D, (эндокринные, аутокринные, паракринные) опосредуются его связыванием с рецепторами витамина D (VDR), обнаруженными в большинстве клеток организма. Активированные VDR прямо и/или косвенно регулируют экспрессию более 200 генов, в том числе ответственных за пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток, а также ангиогенез.

**Рис. 1.** Биологические эффекты гормонально активной формы витамина D\* — 1α,25(OH)<sub>2</sub>D [6]

### Путь от витамина к гормону

Витамин D образуется в коже под действием солнечного излучения в ультрафиолетовом (УФ) диапазоне (290–315 нм). Исходное соединение, 7-дегидрохолекальциферол, в процессе фотоизомеризации превращается в превитамин D<sub>3</sub> и далее (при температуре тела) — в витамин D<sub>3</sub> (холекальциферол). При чрезмерном солнечном облучении эти вещества разрушаются, что предотвращает образование избыточного количества «солнечного» витамина. В печени под действием фермента 25-гидроксилазы (CYP27A1 — митохондриальная, CYP2R1 — микросо-

мальная) витамин D превращается в 25(OH)D (кальцидиол). Именно по уровню 25(OH)D в сыворотке (1 нг/мл = 2,5 нмоль/л) оценивают насыщенность организма витамином D [3–5].

В почках 25(OH)D под действием фермента D-1α-гидроксилазы (CYP27B1) превращается в метаболически активный гормон-витамин D — 1α,25(OH)<sub>2</sub>D. Этот фермент называют *почечной* 1α-гидроксилазой, поскольку он впервые был обнаружен именно в почках. Синтез 1α,25(OH)<sub>2</sub>D в почках регулируется рядом факторов — уровнем фосфора и кальция в сыворотке, фактором

роста фибробластов 23 (ФРФ-23), паратиреоидным гормоном (ПТГ), а также концентрацией самого  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$  в сыворотке [5]. Во многих клетках и тканях (костях, плаценте, предстательной железе, кератиноцитах, макрофагах, Т-лимфоцитах, дендритных клетках, некоторых раковых клетках и клетках околощитовидных желез) присутствуют местные  $1\alpha$ -гидроксилазы, которые в зависимости от доступности  $25(\text{OH})\text{D}$  способны образовывать  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ , действующий ауто- и паракринным путем. Активный  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$  структурно сходен со стероидными гормонами [2, 4] и по механизму отрицательной обратной связи регулирует свой собственный синтез, отчасти за счет торможения синтеза и секреции ПТГ, который активирует почечную  $1\alpha$ -гидроксилазу (рис. 1). Активируя  $24$ -гидроксилазу (CYP24A1), которая катализирует многоступенчатый катаболизм как  $25(\text{OH})\text{D}$ , так и  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$  с образованием биологически инертных водорастворимых соединений (включая кальцитроевую кислоту), гормон-витамин D индуцирует собственное разрушение [3, 5].

#### **Индикатор обеспеченности витамином D — 25-гидроксивитамин D**

В настоящее время безопасной считается концентрация  $25(\text{OH})\text{D}$  в сыворотке от 30 до 100 нг/мл [3]. В идеале она должна находиться в пределах 40–60 нг/мл (100–150 нмоль/л). Уровни ниже 20 нг/мл отражают выраженный дефицит витамина D, а от 21 до 29 нг/мл — умеренный дефицит, или недостаточность этого витамина. О витаминной интоксикации можно говорить лишь при уровне  $25(\text{OH})\text{D} > 150$  нг/мл [1, 5].

При дефиците витамина D обычно возрастает содержание ПТГ в сыворотке, что грозит снижением сердечной сократимости, возрастанием коронарного риска и кальцификацией клапанов и сосудов. Поддержание уровня  $25(\text{OH})\text{D}$  не ниже 40 нг/мл (100 нмоль/л), как правило, позволяет избежать повышения концентрации ПТГ [1–3, 5].

#### **Дефицит витамина D — угроза здоровью**

К северу от 35-й параллели в период с октября по март солнечное излучение недостаточно обеспечивает кожу необходимой УФ-радиацией (290–315 нм). Поэтому очень большое число людей, особенно в зимние месяцы, испытывают дефицит витамина D. При УФ индексе  $< 3$  витамин D в коже не синтезируется [4, 5]. Результаты недавних исследований свидетельствуют о том, что дефицит витамина D [ $25(\text{OH})\text{D} < 20$  нг/мл] или его недостаточность [ $25(\text{OH})\text{D} 21–29$  нг/мл] на земном шаре имеет место примерно у 1 миллиарда человек [5].

Для диагностики недостаточности витамина D в отечественной клинической практике используются следующие показатели, утвержденные российской ассоциацией эндокринологов [7]:

- выраженный дефицит витамина D —  $< 10$  нг/мл;
- дефицит витамина D —  $< 20$  нг/мл;
- недостаточность витамина D —  $\geq 20$  и  $< 30$  нг/мл;
- адекватные уровни витамина D — 30 нг/мл.

Дефицит витамина D [ $25(\text{OH})\text{D} < 20$  нг/мл] играет важную роль в патогенезе многих хронических заболеваний. Длительные наблюдения (медиана 9,5 лет) за 10000 женщин и мужчин в возрасте от 50 до 74 лет показали, что дефицит витамина D значительно увеличивает сердечно-сосудистую смертность, смертность от рака и респираторных заболеваний. Риск общей смертности возрастает, начиная с уровня  $25(\text{OH})\text{D} < 75$  нмоль/л (30 нг/мл) [8–13].

Уровень витамина D — важнейший фактор, определяющий состояние костной ткани человека. Тяжелый дефицит витамина D [ $25(\text{OH})\text{D} < 10$  нг/мл] обуславливает развитие рахита у детей и остеопороза у взрослых. Нарушение минерализации костной ткани у пожилых людей ассоциируется с возрастанием риска функциональных нарушений, падений и переломов [14]. Установлено, что витамин D необходим для сохранения здоровых зубов и предотвращает кариес. Вероятно, это обусловлено не только прямым влиянием витамина на костный метаболизм, но и его противовоспалительным действием и способностью стимулировать продукцию антимикробных пептидов [15].

Дефицит витамина D способствует снижению секреции инсулина и развитию инсулинорезистентности — двух отличительных особенностей сахарного диабета 2 типа (СД2). Чем ниже концентрация  $25(\text{OH})\text{D}$ , тем выше кумулятивная частота СД2 [16].

Мета-анализ 11 рандомизированных контролируемых исследований, включавших в общей сложности 5660 пациентов, показал, что ежедневный прием витамина D снижает частоту инфекций верхних дыхательных путей [17].

Способность витамина D регулировать локальные иммунные и воспалительные реакции обусловила его широкое применение в терапии атопического дерматита, псориаза, витилиго и розацеа [18]. Гормон-витамин D [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ] оказывает выраженное модулирующее влияние на баланс между Th1- и Th2-клетками, нарушение соотношения которых является важным фактором патогенеза не только аутоиммунных заболеваний (таких, как рассеянный склероз), но и атопических процессов [4].

Результаты многих исследований подтверждают гипотезу о роли УФ облучения и витамина D в профилактике рака и свидетельствуют о необос-

нованности страхов перед регулярной инсоляцией [22, 23]. У онкологических пациентов часто обнаруживается дефицит витамина D, который нарастает с прогрессией заболевания. При наблюдении за 1179 женщинами старше 55 лет (период менопаузы) выяснилось, что ежедневный прием 1400 мг кальция в сочетании с витамином D (1100 МЕ) в течение 4 лет на 60 % снижает риск развития онкопатологии. Монотерапия препаратами кальция оказывала не такой выраженный эффект [24]. В профилактических целях при онконастороженности необходим прием витамина D в дозах 1100–4000 МЕ/день, что обеспечивает концентрацию 25(OH)D в сыворотке 60–80 нг/мл [25].

Экспериментальные данные убедительно свидетельствуют о важнейшей роли витамина D в процессах нейропротекции и нейропластичности [19]. В 2010 г. Кнект и соавт. проанализировали частоту развития болезни Паркинсона среди 3173 жителей Финляндии в возрасте 50–79 лет. У лиц с более высоким уровнем 25(OH)D в сыворотке риск этой болезни был снижен вне зависимости от пола, возраста, семейного положения, образования, потребления алкоголя, физической активности, курения, индекса массы тела (ИМТ) и других факторов [20]. Прием витамина D в дозе 1200 МЕ/день значительно увеличивал долю больных с болезнью Паркинсона, у которых не наблюдалось ухудшения состояния в течение 12 месяцев [21].

### Дефицит витамина D и хронические болевые синдромы

В обзоре 2015 г. Shipton E. A. и соавт. приведены достоверные доказательства ассоциированности дефицита витамина D с хроническими болевыми синдромами различной этиологии и локализации [26]:

- головная боль (мигрень, головная боль напряжения, кластерная головная боль)
- фибромиалгия
- хроническая скелетно-мышечная боль
- ноцицептивная боль (ревматоидный артрит, остеоартрит)
- нейропатическая боль
- онкологическая боль

В 2018 г. Gazerani P. и соавт. [27] провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое параллельное исследование у пациентов с **мигренью** (36 женщин и 12 мужчин в возрасте от 18 до 65 лет). Участникам назначали прием витамина D (n = 24, 18 женщин и 6 мужчин, 100 мкг/день витамина D) или плацебо (n = 24, 18 женщин и 6 мужчин). Приступы мигрени и связанные с ними симптомы оценивались с помощью дневников самоотчетов. Регистровали снижение частоты приступов мигрени на 50 % или более по сравнению с исходным уровнем до 24-й недели, а также количество дней с приступом и облегчение его тяжести. В ходе эксперимента измеряли порог болевой чувствительности при надавли-

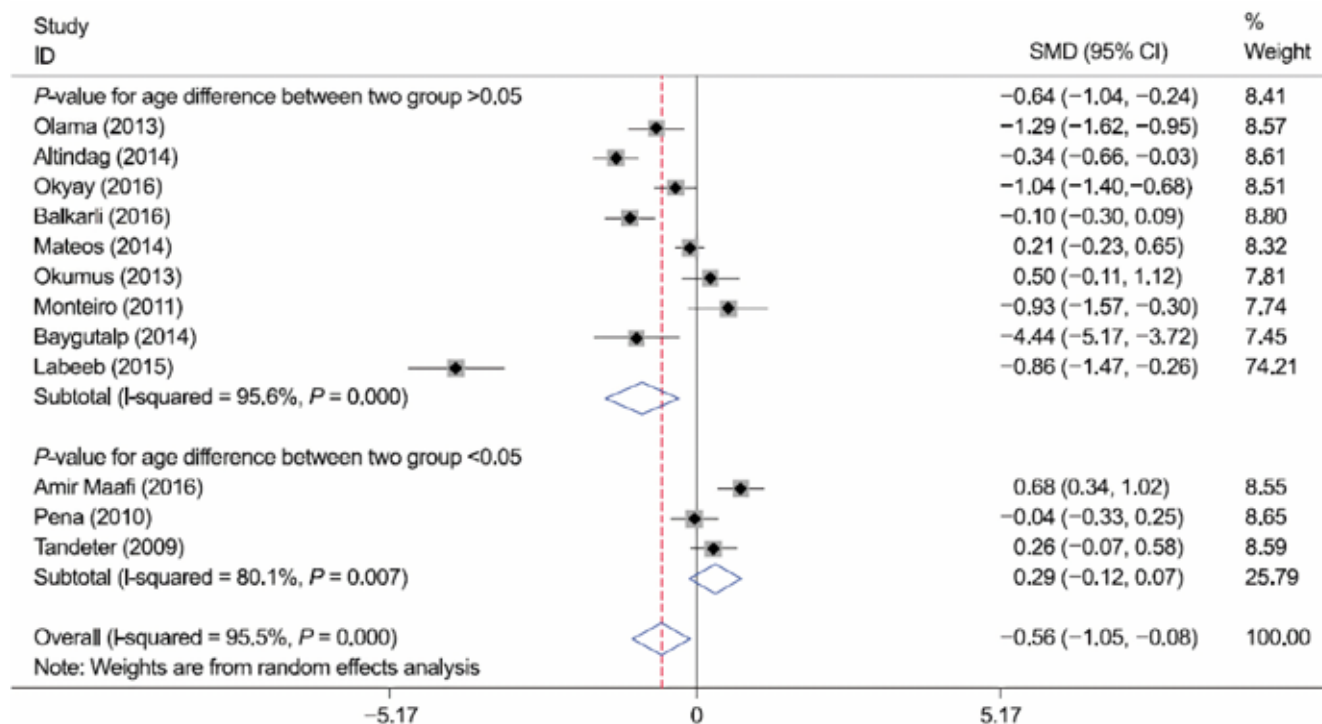


Рис. 2. Точечная и объединенная стандартизованная средняя разница уровня витамина D в крови между пациентами с фибромиалгией и группами контроля [28]

вании в баллах. Концентрации в сыворотке 25(OH)D и 1,25(OH)<sub>2</sub>D определяли в исходной точке и через 24 недели. В результате исследования были получены следующие результаты: количество дней с головной болью изменилось с 6,14 ± 3,60 в группе лечения и 5,72 ± 4,52 в группе плацебо в начале исследования до 3,28 ± 3,24 и 4,93 ± 3,24 к концу исследования, соответственно. Пациенты с мигренью, принимавшие витамин D3, продемонстрировали значительное снижение (p < 0,001) частоты приступов мигрени от исходного уровня до 24-й недели по сравнению с плацебо. Уровни 25(OH)D значительно увеличились в группе, принимавшей витамин D, в течение первых 12 недель лечения, значимых изменений в 1,25(OH)<sub>2</sub>D не наблюдалось. Основной вывод — прием витамина D в дозе 4000 МЕ/день (25 мкг = 1000 МЕ) при курсовом приеме в течение 6 мес достоверно снижает количество дней с мигренью в два раза при абсолютно благоприятном профиле безопасности (в ходе исследования не зафиксировано никаких побочных эффектов) [27].

В 2017 г. Makrani M.H. и соавт. [28] опубликовали мета-анализ двенадцати рандомизированных клинических исследований, который продемонстрировал достоверно более низкий уровень витамина D у пациентов с **фибромиалгией** по сравнению с группами контроля (рис. 2). Применение различных фармакотерапевтических схем применения витамина D у этой категории пациентов по данным ряда авторов эффективно снижает выраженность боли и смягчает симптомокомплекс этого трудно курабельного заболевания (табл.) [29–32].

Поиск эффективных методов лечения **боли в нижней части спины** (БНС), как самой частой причины нетрудоспособности пациентов во всем мире продолжается, так как современные страте-

гии обезболивания обеспечивают лишь небольшой или умеренный эффект. Попытки применения витамина D при БНС связаны с его предполагаемыми противовоспалительными и нейромодулирующими свойствами, а также с имеющимися данными о корреляции уровня витамина D с выраженностью боли.

В 2017 г. Zadro J. и соавт. проанализировали работы, посвященные этому вопросу, начиная с самой ранней публикации. Объединенные результаты 19 исследований показали, что у пациентов с БНС чаще наблюдается дефицит витамина D (ОШ = 1,60, 95 % ДИ: 1,20–2,12, p = 0,001, n = 19), тяжелый дефицит (ОШ = 2,08, 95 % ДИ: 1,19–3,64, p = 0,010, n = 7) и более низкие концентрации 25(OH)D в сыворотке (средневзвешенное значение 3,86, 95 % ДИ: 0,20–7,52, p = 0,039, n = 12) по сравнению с группами контроля (где «n» — количество исследований). Связь между дефицитом витамина D (суммарное ОШ = 1,83, 95 % ДИ: 1,26–2,66, p = 0,002, n = 9) или 25(OH)D в сыворотке (средневзвешенное значение 7,64, 95 % ДИ: 4,02–11,26, p < 0,001, n = 4), и БНС была более выражена для женщин, но не была статистически значима для мужчин (объединенное ОШ = 1,06, 95 % ДИ: 0,62–1,81, p = 0,213, n = 3). Кроме того, была выявлена тесная связь между дефицитом витамина D и БНС у пациентов моложе 60 лет (особенно у женщин). На основании приведенных данных мета-анализа можно сделать однозначный вывод о тесной связи низкого уровня витамина D с БНС у отдельных категорий пациентов [33].

Статистические данные свидетельствуют о том, что около 50 % пациентов с БНС могут страдать ожирением и выраженным дефицитом витамина D. В 2019 г. Brady S.R.E. и соавт. опубликовали результаты исследования, в котором оценивалась эффективность приема витамина D у пациентов

**Таблица. Результаты исследований применения витамина D при фибромиалгии (ФМ)**

Исследование	Категория пациентов	Методология	Результат
Badsha H et al. 2009 [29]	Пациенты с ФМ (n = 139) или болью в мышцах	N = 50 в/м 600 000 МЕ витамина D3 (< 15 нг/дл), однократная доза	Наблюдение 1–2 месяца. 90 % пациентов сообщили о клиническом улучшении
	95 % женщины (возраст 40 ± 11,5 лет)	N = 20 перорально по 50 000 МЕ витамина D3 в неделю в течение 8 недель (< 15 нг/дл)	
Makrani MH et al. [30]	Женщины с ФМ (n = 100) n = 61 с дефицитом витамина D	Витамин D2 50 000 МЕ в неделю, пока уровень 25(OH)D в крови не превысит 50 нг/мл	42 пациента сообщили о значительном клиническом улучшении (FIQR) (25(OH)D ≥ 30 нг/мл)
Abokrysha NT et al. [31]	Пациенты с ФМ (n = 30) возраст 34,56 ± 8,1 Витамин D 4,76 ± 1,46 нг/мл	В/м 600 000 МЕ витамина D3 однократно или перорально 50 000 МЕ витамина D3 в неделю (8 недель)	Пациенты продемонстрировали значительное клиническое улучшение (критерии ACR)
Wepner F et al. [32]	Женщины-пациенты с ФМ (n = 30) 25(OH)D < 32 нг/мл	РКИ 20 недель перорального приема витамина D3	Выраженное снижение боли по ВАШ. Оптимизация 25(OH)D при ФМ улучшила клиническое впечатление от лечения



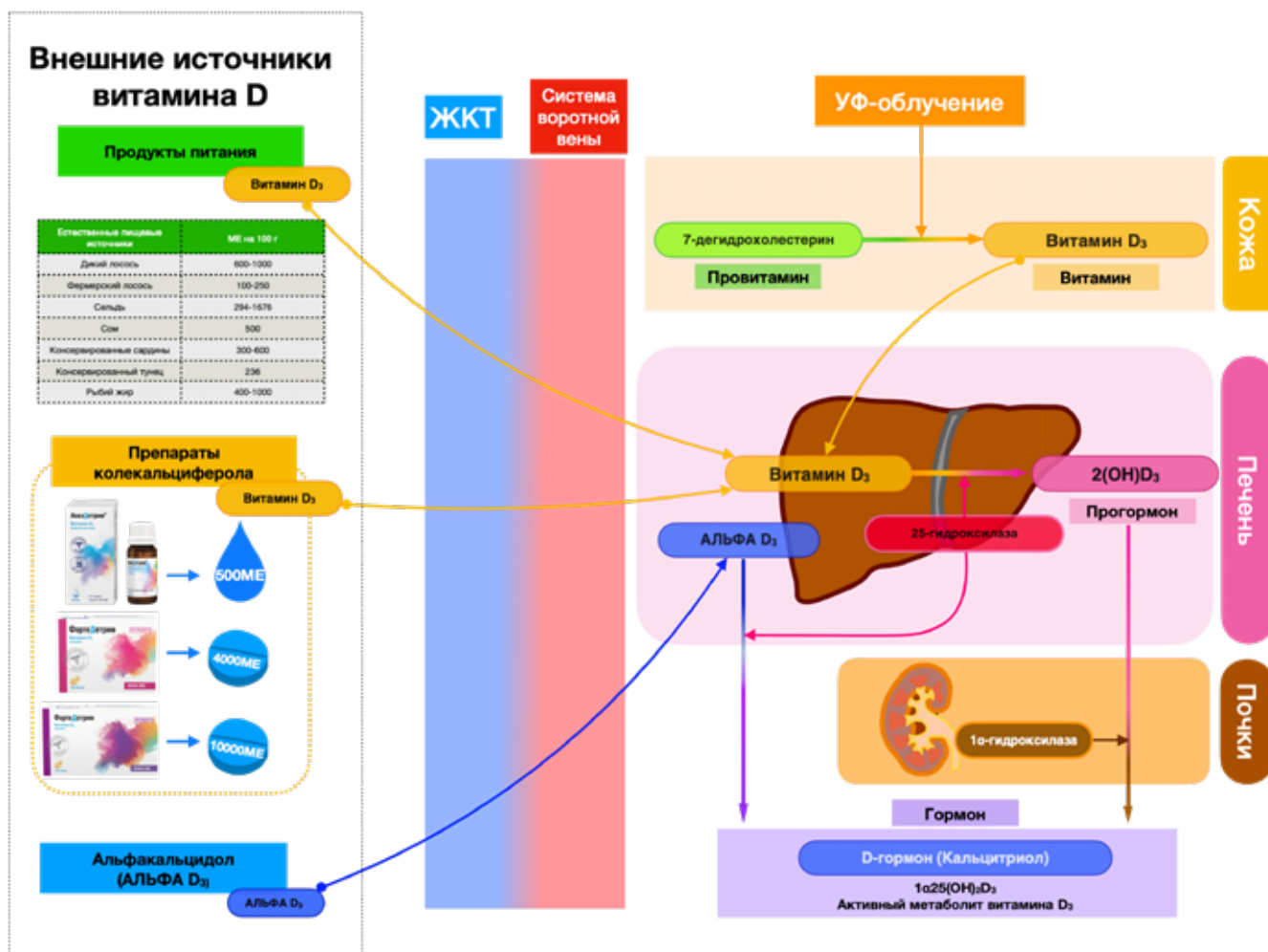


Рис. 3. Метаболизм витамина D. [Штучный И. В. (2022)].

с БНС на фоне ожирения и доказанного дефицита витамина D [34]. 65 пациентов с избыточным весом или ожирением (ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>) с концентрацией 25-гидроксивитамина D [25(OH)D]  $\leq 50$  нмоль/л были рандомизированы для пероральной болюсной дозы 100 000 МЕ с последующим приемом 4000 МЕ колекальциферола / день или соответствующего плацебо в течение 16 недель.

У пациентов с исходной концентрацией 25(OH)D  $< 30$  нмоль/л (n = 20) наблюдалось выраженное снижение интенсивности боли в спине на фоне терапии витамином D по сравнению с плацебо (p = 0,04). Полученные данные свидетельствуют об оправданности выявления дефицита витамина D пациентов с БНС и ожирением для назначения адекватной фармакотерапии с включением в схемы лечения корректных доз витаминных препаратов [34].

**ФортеДетрим — первый высокодозный препарат витамина D в России**

Препарат ФортеДетрим доступен в двух дозировках (рис. 3) — капсулы с содержанием колекальциферола 4000 МЕ и 10000 МЕ.

Официальные рекомендации по назначению капсул 10000 МЕ

- коррекция дефицита витамина D (уровень 25(OH)D  $\leq 20$  нг/мл) у взрослых — 50000 МЕ (5 капс. 10000 МЕ) 1 раз в неделю в течение 8 недель;
- коррекция недостаточности витамина D (уровень 25(OH)D — 20–29 нг/мл) у взрослых — 50000 МЕ (5 капс. 10000 МЕ) 1 раз в неделю в течение 4 недель;
- поддержание нормального уровня витамина D (уровень 25(OH)D  $\geq 30$  нг/мл) у взрослых — 10000 МЕ (1 капс.) 1 раз в неделю.

Появление в арсенале российских врачей препарата с высоким содержанием витамина D позволяет оптимизировать схемы лечения, значительно уменьшая количество принимаемых капсул и таблеток, что очень важно в контексте коморбидности и комплаенса. Это, в свою очередь, повышает эффективность фармакотерапии у различных категорий пациентов, гарантируя улучшение клинической картины и уменьшение выраженности болевых синдромов.

На сегодняшний день это особенно актуально с учетом обострения хронических заболеваний на фоне пандемии коронавирусной инфекции и последних научных данных о несомненной пользе высоких доз витамина D у пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19.

#### Литература

- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MN, Weaver CM, Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, July 2011, 96(7):1911–1930.
- Hossein-nezhad A, Spira A, Holick MF. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial // *PLoS One* 2013;8: e58725; PMID: 23527013.
- Wacker M, Holick MF. Vitamin D – effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation // *Nutrients* 2013; 5: 111–48; PMID: 23306192.
- Grober U, Holick MF, Vitamin D. Die Heilkraft des Sonnenvitamins. 2. Auflage, 304 S., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2013.
- Holick MF. Vitamin D deficiency // *N Engl J Med* 2007; 357: 266–81; PMID: 17634462.
- Hossein-Nezhad A, Holick MF. Vitamin d for health: a global perspective // *Mayo Clin Proc* 2013; 88:720–55.
- Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Клинические рекомендации. Российская ассоциация эндокринологов, 2015.
- Gröber U, Mücke R, Adamietz IA, et al. Komplementärer Einsatz von Antioxidanzien und Mikronährstoffen in der Onkologie – Update 2013. *Onkologie* 2013; 19:136–43.
- Grant WB, Tangpricha V, Vitamin D. Vitamin D: Its role in disease prevention. *Dermatoendocrinol* 2012; 4:81-3; PMID:22928061.
- Mohr SB, Gorham ED, Alcaraz JE, Kane CI, Macera CA, Parsons JK, Wingard DL, Garland CF. Does the evidence for an inverse relationship between serum vitamin D status and breast cancer risk satisfy the Hill criteria? *Dermatoendocrinol* 2012; 4:152-7.
- Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2012; 95:91-100.
- Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, Shoenfeld Y, Lerchbaum E, Lewellyn DJ, Kienreich K, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—a review of recent evidence. *Autoimmun Rev* 2013; 12:976-89; PMID.
- Schöttker B, Haug U, Schomburg L, Köhrle J, Perna L, Müller H, Holleczeck B, Brenner H. Strong associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with all-cause, cardiovascular, cancer, and respiratory disease mortality in a large cohort study. *Am J Clin Nutr* 2013; 97:782-93.
- Sohl E, van Schoor NM, de Jongh RT, Visser M, Deeg DJ, Lips P. Vitamin D status is associated with functional limitations and functional decline in older individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98.
- Hujoel PP. Vitamin D and dental caries in controlled clinical trials: systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2013; 71:88-97.
- Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and metaanalysis. *Clin Chem* 2013.
- Bergman P, Lindh AU, Björkhem-Bergman L, Lindh JD. Vitamin D and respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013; 8.
- Youssef DA, Miller CW, El-Abbassi AM, Cutchins DC, Cutchins C, Grant WB, Peiris AN. Antimicrobial implications of vitamin D. *Dermatoendocrinol* 2011; 3:220-9.
- Cui X, Groves NJ, Burne TH, Eyles DW, McGrath JJ. Low vitamin D concentration exacerbates adult brain dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2013; 97:907-8.
- Knekt P, Kilkinen A, Rissanen H, Marniemi J, Sääksjärvi K, Heliövaara M. Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2010; 67:808-11.
- Suzuki M, Yoshioka M, Hashimoto M, Murakami M, Noya M, Takahashi D, Urashima M. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation in Parkinson disease. *Am J Clin Nutr* 2013; 97:1004-13.
- Grant WB. Role of solar UVB irradiance and smoking in cancer as inferred from cancer incidence rates by occupation in Nordic countries. *Dermatoendocrinol* 2012; 4:203-11.
- Lin SW, Wheeler DC, Park Y, Cahoon EK, Hollenbeck AR, Freedman DM, Abnet CC. Prospective study of ultraviolet radiation exposure and risk of cancer in the United States. *Int J Cancer* 2012; 131.
- Garland CF, French CB, Baggerly LL, Heaney RP. Vitamin D supplement doses and serum 25-hydroxyvitamin D in the range associated with cancer prevention. *Anticancer Res* 2011; 31:607-11.
- Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Koo J, Hood N. Prognostic effects of 25-hydroxyvitamin D levels in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:3757-63; PMID:19451439.
- Edward A. Shipton and Elspeth E. Shipton Vitamin D and Pain: Vitamin D and Its Role in the Aetiology and Maintenance of Chronic Pain States and Associated Comorbidities Pain Research and Treatment Volume, 2015.
- Gazerani P. et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, parallel trial of vitamin D3 supplementation in adult patients with migraine. *Curr Med Res Opin*. 2018.
- Makrani MH et al. Vitamin D and fibromyalgia: a meta-analysis/ Korean J Pain 2017 October; Vol. 30, No. 4: 250-257.
- Badsha H. et al. Myalgias or non-specific muscle pain in Arab or Indo-Pakistani patients may indicate vitamin D deficiency. *Clin. Rheumatol*. 2009, 28, 971–973.
- Matthana MH. The relation between vitamin D deficiency and fibromyalgia syndrome in women. *Saudi Med. J*. 2011, 32, 925–92.
- Abokrysha NT. Vitamin D deficiency in women with fibromyalgia in Saudi Arabia. *Pain Med*. 2012, 13, 452–458.
- Wepner F et al. Effects of vitamin D on patients with fibromyalgia syndrome: A randomized placebo-controlled trial. *Pain* 2014, 155, 261–268.
- Zadro J et al. Mapping the Association between Vitamin D and Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Pain Physician*. 2017 Nov;20(7):611-640. PMID: 29149142
- Brady SRE et al. Vitamin D supplementation may improve back pain disability in vitamin D deficient and overweight or obese adults. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019 Jan;185:212-217.

# ФортеДетрим

Лечение дефицита  
и недостаточности  
витамина D

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ НА ПРАКТИКЕ

- ✓ **Первый лекарственный препарат витамина D с дозировкой 4 000 и 10 000 МЕ в России<sup>1,2</sup>**
- ✓ **Производится в Европе<sup>3</sup> в соответствии с правилами GMP**
- ✓ **Минимальное количество капсул<sup>4</sup> для достижения необходимой насыщающей дозы для взрослых согласно рекомендациям РАЭ\* при коррекции дефицита и недостаточности витамина D**



## Минимум капсул для насыщающей дозы

\*Суммарные насыщающие дозы согласно рекомендациям РАЭ: Коррекция дефицита 400 000–448 000 МЕ = 2 капсулы 4000 МЕ в день или 5 капсул 10 000 МЕ в неделю 8 недель. Коррекция недостаточности 200 000–224 000 МЕ = 2 капсулы 4000 МЕ в день или 5 капсул 10 000 МЕ в неделю 4 недели.

1. Лекарственный препарат витамина D в дозировке выше 2000 МЕ в таблетке/капсуле/капле по данным сайта <https://grls.rosminzdrav.ru/> на 03.12.2021
2. Инструкция по медицинскому применению Фортедетрим ЛП-006050-210120.
3. GMP-01082/19/PL 28.03.2019.
4. Клинические рекомендации РАЭ 2016, Дефицит витамина D у взрослых – при сравнении с количеством таблеток/капсул продуктов витамина D с более низкой дозировкой в таблетке (менее 2 000 МЕ).

Информация для медицинских и фармацевтических работников



Люди заботятся о Людях

АО «АКРИХИН», 142450, Московская область, Ногинский район, Старая Кулавна, улица Кирова, дом 29.  
Тел.: +7 (495) 702-95-06, факс: +7 (495) 702-95-03, e-mail: info@akrikhin.ru

# Роль витамина В<sub>12</sub> при вирусных инфекциях: сравнительный обзор его взаимоотношений с системой мышцы–кишечник–головной мозг и значение при инфекции SARS–CoV–2

*Реферативный перевод*

**Источник:** Nutrition Reviews® November 2021 Vol. 00 (0):1–18. DOI:10.1093/nutrit/nuab092

**Batista K. S., Cintra V. M., Lucena P. A. F., Manhaes-de-Castro R., Toscano A. E., Costa L. P., Queiroz M. E. B. S., de Andrade S. M., Guzman-Quevedo O., Aquino J. de S.**

Experimental Nutrition Laboratory, Department of Nutrition and Post Graduate Program in Nutrition Sciences, Federal University of Parafba

## **ВВЕДЕНИЕ**

Коронавирус 2 типа, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2), является возбудителем коронавирусного заболевания 2019 (COVID-19), которое было признано ВОЗ пандемией в 2020 г. Эта вирусная инфекция часто вызывает респираторные симптомы, однако не ограничивается нарушением функции легких, так как может поражать разные системы организма, затрагивая желудочно-кишечную, сердечно-сосудистую систему и почки, и, кроме того, даже нервную и мышечную системы [5, 6]. Растущее беспокойство вызывает то, что у многих пациентов проявляются постковидные симптомы, длительный COVID-19 или устойчивые последующие симптомы, продолжающиеся несколько недель или месяцев после изначального заболевания.

Длительный COVID-19, по-видимому, является мультисистемным заболеванием с различными

симптомами [7, 8]. Основные описанные симптомы включают одышку, боль в груди, головные боли, нейро-когнитивные нарушения, депрессию и другие ментальные нарушения, мышечные боли и слабость, желудочно-кишечные нарушения, сыпь, метаболические нарушения [9–11] и тромбэмболические состояния. Симптомы, описанные при длительном COVID-19, по-видимому, непосредственно затрагивают систему «мышцы-кишечник-мозг» [12–14], то есть 3 системы, находящиеся во взаимосвязи. Хотя взаимоотношения между этими системами пока недостаточно хорошо установлены, необходимо искать стратегии, способные их укрепить перед лицом этого инфекционного заболевания.

Несмотря на активную вакцинацию во многих странах, исследования показывают, что вирус мутировал и по-прежнему инфицирует, в том числе повторно, тысячи людей, что вызывает растущую

озабоченность органов здравоохранения [15]. Установлено, что алиментарный статус, хронические заболевания и возраст являются важными переменными для исхода COVID-19 [16]. Таким образом, проведено несколько исследований для поиска стратегий питания, направленных на снижение восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2 или долговременных осложнений COVID-19 [16–18].

В этом сценарии витамин В<sub>12</sub> (также известный как кобаламин) представляет собой водорастворимый витамин, являющийся частью комплекса витаминов группы В. Он выполняет важные функции в крови и сердечно-сосудистой системе [19], а также участвует в регуляции иммунной системы и противовирусной активности [20, 21]. Кроме того, этот витамин является необходимым компонентом рациона с очень важными функциями в системе «мышцы-кишечник-мозг», такими как поддержание скелетных мышц и нейро-поведенческих параметров, а также модуляция кишечной микробиоты [22–25]. Витамин В<sub>12</sub> вошел в первую четверку веществ для потенциального применения при лечении COVID-19 на основании данных исследования с молекулярным моделированием и виртуальными инструментами поиска, в котором использовались данные о препаратах, одобренных Управлением по контролю продуктов питания и лекарств США [27]. Таким образом, витамин В<sub>12</sub> в сочетании со здоровым питанием может быть важным дополнительным средством лечения COVID-19, а также последствий инфекции.

Частота субклинической недостаточности витамина В<sub>12</sub> высока в развивающихся странах и среди вегетарианцев, так как основным его источником является животная пища [28–30]. Кроме того, факторами риска недостаточности В<sub>12</sub> являются пожилой возраст, перенесенная бариатрическая операция и применение некоторых лекарств [31]. Недостаточность витамина В<sub>12</sub> ведет к гематологическим, невропатологическим и сердечно-сосудистым нарушениям, главным образом за счет нарушения метаболизма гомоцистеина (Нсу) и реакций метилирования в организме [32, 33].

Учитывая, что витамин В<sub>12</sub> участвует в различных функциях организма и на него влияет несколько клинических состояний, представляющих риск, пациентам с текущей или перенесенной инфекцией COVID-19 необходимо установить статус витамина В<sub>12</sub>. Учитывая взаимоотношения витамина В<sub>12</sub> с системой «мышцы-кишечник-мозг» и его роль в вирусных инфекциях и функции иммунной системы, мы решили создать этот подробный обзор, чтобы представить доказательства и новые данные о роли витамина В<sub>12</sub> во время лечения устойчивых симптомов COVID-19.

## СТРАТЕГИЯ ПОИСКА И КРИТЕРИИ ВЫБОРА

Был выполнен поиск литературы в базах PubMed, Scopus, Web of Science и Кокрановской библиотеки; с помощью Google и ClinicalTrials.gov; и в международном реестре клинических исследований, чтобы сделать всеобъемлющий обзор роли витамина В<sub>12</sub> в прогнозе COVID-19. Использовались следующие термины для поиска по заголовкам и тексту, относящиеся к витамину В<sub>12</sub>: «витамин В<sub>12</sub>» ИЛИ «кобаламин» ИЛИ «цианокобаламин» ИЛИ «метилкобаламин» ИЛИ «аденозилкобаламин» ИЛИ «гидроксикобаламин» ИЛИ «голотранскобаламин» ИЛИ «недостаточность В<sub>12</sub>» ИЛИ «метаболизм В<sub>12</sub>», которые сначала использовались отдельно, а затем сопоставлялись, в свою очередь, с терминами, связанными с COVID-19 и другими респираторными вирусными инфекциями: «COVID» ИЛИ «COVID-19» ИЛИ «SARS-CoV-2» ИЛИ «SARS-CoV» ИЛИ «MERS» ИЛИ «респираторная инфекция» ИЛИ «вирусная инфекция» ИЛИ «вирусное заболевание» [34]. При третьем раунде поиска использовались термины, относящиеся к способу проникновения вируса в клетку или повреждения органов. Таким образом, к первому раунду поисков были добавлены термины «АФФ-2» ИЛИ «кишечник» ИЛИ «мозг» ИЛИ «мышцы» ИЛИ «система мышц-кишечника-мозга» ИЛИ «симптомы COVID-19» ИЛИ «длительный COVID» ИЛИ «пост-COVID» ИЛИ «устойчивые симптомы COVID» [34]. Минимальным размером выборки для исследований считали 20 участников.

## ВИТАМИН В<sub>12</sub>: ФУНКЦИИ, ИСТОЧНИКИ И НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Термин «Витамин В<sub>12</sub>» в целом используется для описания кобаламина, с химической точки зрения состоящего из корринового кольца, которое составляют 4 пиррола с кобальтом в центре кольца [19]. Витамин В<sub>12</sub> включает много форм, в том числе циано-, мител-, дезоксиадезнил- и гидроксикобаламин [35]. Цианокобаламин — синтетическая форма витамина В<sub>12</sub>, содержащаяся в добавках и обогащенных пищевых продуктах [19].

Наиболее богатым пищевым источником витамина В<sub>12</sub> являются внутренности, такие как печень (26–58 мкг), мясо (3–10 мкг), молочные продукты (0,3–2,4 мкг), яйца (1–2,5 мкг), птица (от следовых количеств до 1 мкг) на 100 г сырого веса [11, 26, 36]. Экстракты скумбрии и морских моллюсков содержат значительные количества свободного витамина В<sub>12</sub>, 41 мкг и 132 мкг/100 г сырого веса, соответственно [37]. Процессы брожения в желудочно-кишечном тракте способствуют росту микроорганизмов, синтезирующих витамин В<sub>12</sub>, и этот витамин в последующем всасывается и включается в ткани животных, например, жвачных [19].

Растения не синтезируют витамин  $B_{12}$ ; следовательно, низкое содержание  $B_{12}$  в сыворотке чаще встречается у вегетарианцев, особенно веганов [32]. Веганам и даже тем вегетарианцам, которые употребляют молочные продукты и яйца и получают лишь небольшое количество витамина  $B_{12}$  с пищей, могут потребоваться обогащенные продукты или добавки [33]. Некоторые пищевые продукты, такие как сыр «Чеддер», «вегетарианские бургеры», хлопья для завтрака, подсолнечниковый маргарин, дрожжевые экстракты, овощные бульоны, смеси для приготовления колбасного фарша и растительный маргарин обогащены витамином  $B_{12}$  [38, 39]. Институт медицины США рекомендует взрослым старше 51 года употреблять большую часть нормы витамина  $B_{12}$  из обогащенных пищевых продуктов и добавок, учитывая, что с возрастом повышается риск недостаточности витамина  $B_{12}$  из-за физиологического снижения секреции внутреннего фактора, необходимого для всасывания этого витамина, а также из-за применения лекарств, способных уменьшить биодоступность кобаламина [35].

Также сообщается, что витамин  $B_{12}$  присутствует в меньших количествах в неживотных продуктах, включая съедобные водоросли, некоторые грибы и продукты, подвергнутые брожению, такие как темпе, кимчи, мисо и чай [40]. Например, *Chlorella* [41], *Spirulina* [42] и *Porphyra yezoensis*, известные как красные водоросли или нори, способны образовывать кобаламиноподобное соединение, также называемое псевдокобаламином, который представляет собой неактивный корриноид [39].

Бактериальный витамин  $B_{12}$  синтезируется обитающими в кишечнике пропионовокислыми бактериями. *Freudenreichii*, *Lactobacillus reuteri*, *L. coryniformis*, *L. plantarum*, *L. coryniformis*, *Bifidobacterium animalis*, *B. infantis* и *B. longum*, помимо прочих, образуют аденозилкобаламин [21]. Известно, что вышеупомянутые бактерии обладают пробиотической активностью, что говорит о важности взаимоотношений между витамином  $B_{12}$  и кишечной микробиотой, поскольку пробиотики определяются как живые микроорганизмы, приносящие пользу здоровью хозяина при введении в подходящих дозах [43].

Рекомендованная суточная норма витамина  $B_{12}$  — 3–5 мкг/сутки (2,4 мкг/сутки для взрослых, 1,2 мкг/сутки для детей до 8 лет и 2,6 мкг/сутки для беременных и кормящих женщин) [35]. В среднем западный рацион содержит 5–7 мкг/день витамина  $B_{12}$ , что достаточно для поддержания нормального гомеостаза кобаламина [44].

Пищевой кобаламин высвобождается из пищевых белков под действием желудочной кислоты, где быстро образует комплекс с гаптокоррином или транс-

кобаламином I (белок-переносчик  $B_{12}$  из слюны). Комплекс гаптокоррина- $B_{12}$  подвергается протеолизу в 12-перстной кишке под действием панкреатических протеаз. В проксимальном отделе подвздошной кишки  $B_{12}$  высвобождается и связывается с желудочным внутренним фактором, представляющим собой белок-переносчик, необходимый для всасывания кобаламина в подвздошной кишке. Затем комплекс внутреннего фактора- $B_{12}$  может проникнуть в клетки слизистой оболочки дистальной части подвздошной кишки и снова связаться с транскобаламином (сывороточный белок-переносчик  $B_{12}$ ). И наконец, комплекс транскобаламина- $B_{12}$  циркулирует в крови и затем поступает в клетки-мишени [45]. Большая часть циркулирующего  $B_{12}$  связана с гаптокоррином и недоступна для немедленной доставки в клетки. От 10 до 30 % циркулирующего  $B_{12}$  связано с транскобаламином, образуя голотранскобаламин или транскобаламин II [46].

Специфический негликозилированный белок для транспортировки в крови синтезируется в большинстве тканей и доставляет кобаламин в клетки посредством эндоцитоза, опосредованного рецепторами. Этот белок связывается с кобаламином с высоким сродством и кодируется геном, расположенным на хромосоме 22 [47].

Данные показывают, что транскобаламины могут подавлять системное воспаление за счет модуляции определенных цитокинов (например, интерлейкина-6), фактора роста опухолей и других субстратов с противовоспалительными свойствами в нормальных физиологических условиях. Витамин  $B_{12}$  можно считать эндогенным отрицательным регулятором ядерного фактора транскрипции- $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) за счет регуляции оксида азота, играющего ключевую роль в регуляции иммунного ответа на инфекции [48, 49]. Витамин  $B_{12}$  способствует улучшению иммунного ответа посредством усиления ответа CD8 Т-лимфоцитов и натуральных киллеров [20, 21]. Кроме того, этот витамин обладает антиоксидантными свойствами за счет эффекта снижения потребности в восстановленном глутатионе: он способен повышать биодоступность восстановленного глутатиона в цитозоле, тем самым способствуя синтезу окисленного глутатиона [48]. В дополнение, известно, что витамин  $B_{12}$  модулирует экологию кишечной микробиоты [26].

Витамин  $B_{12}$  необходим для синтеза и регуляции ДНК. Он участвует во многих важных метаболических путях, особенно в метаболизме липидов, углеводов и белков, и играет центральную роль в кроветворении. Метилкобаламин является кофактором двух ферментов, присутствующих в клетках млекопитающих: метионинсинтазы и метилмалонил-СoA-мутазы [33]. Когда содержание витамина  $B_{12}$  в организме

слишком низко, повышается концентрация метилмалоновой кислоты (ММК) и Нсу за счет ингибирования метилмалонил-СоА-мутазы и метионинсинтазы, соответственно [33]. Повышение Нсу вызывает секвестрацию фолата и мешает синтезу ДНК. Повышение концентрации ММК вызывает демиелинизирующие дефекты в нервной системе и повышение концентрации пропионовой кислоты, приводящее к метаболическому ацидозу [50].

Симптомы субклинической недостаточности В<sub>12</sub> слабые и часто не распознаются. Недостаточность В<sub>12</sub> может длительное время оставаться бессимптомной, переходя в хроническую форму. Много лет концентрации В<sub>12</sub> в крови < 148 пмоль/л считались недостаточными. Тем не менее, в связи с ограничениями чувствительности и специфичности отдельных методов для точной диагностики недостаточности витамина В<sub>12</sub> следует использовать 2 или более биомаркеров в сочетании, например, прямые (общий В<sub>12</sub> и голотранскобаламин) и функциональные (Нсу и ММК) биомаркеры [51].

Недостаточность витамина В<sub>12</sub> встречается в любом возрасте (однако, главным образом, у взрослого пожилого населения) и независимо от пола, особенно у людей, потребляющих мало животной пищи, по собственному выбору или из-за недостатка средств [52]. Недостаточность гораздо шире распространена в развивающихся странах, начинаясь с раннего возраста и сохраняясь на протяжении всей жизни [30], и может быть связана с недостаточным питанием или микробными инфекциями. Однако оценить распространенность субклинической недостаточности витамина В<sub>12</sub> сложно [45].

Исследования показали высокую распространенность недостаточности витамина В<sub>12</sub> среди населения с разными типами вегетарианского питания, в частности, > 60 % у веганов и > 40 % у вегетарианцев, употребляющих молочные продукты и яйца [53, 54]. У веганов распространенность недостаточности В<sub>12</sub> встречается чаще, по сравнению с другими вегетарианцами, что зависит, частично, от степени ограниченности рациона и времени, на протяжении которого люди придерживаются такого образа жизни [53, 55]. В группах вегетарианцев, употребляющих молочные продукты и яйца, статус витамина В<sub>12</sub> промежуточный между веганами и мясоедами, поскольку, хотя молочные продукты и яйца содержат некоторое количество этого витамина, вегетарианский рацион считается ограниченным [53, 54]. В этих группах могут быть необходимы добавки витамина В<sub>12</sub>, так как биодоступность витамина В<sub>12</sub> из добавок выше, чем из пищи [53].

Низкие концентрации витамина В<sub>12</sub> в организме возможны при разных патофизиологических

ситуациях, включая беременность, пожилой возраст, курение и сопутствующие заболевания, такие как гипертензия, сахарный диабет, недостаточность поджелудочной железы, аутоиммунный гастрит, резекция желудка или обходной желудочный анастомоз, заболевания или резекция подвздошной кишки, чрезмерный рост бактерий, целиакия, воспалительное заболевание кишечника или неполноценное питание, связанное с уреимией [22, 23, 56]. Лечение, например, антибиотиками, ингибиторами протонного насоса, препаратами для снижения концентрации глюкозы (например, метформин), наркоз оксидом азота, нестероидные противовоспалительные средства, некоторые противосудорожные препараты и колхицин мешают всасыванию и метаболизму витамина В<sub>12</sub> [33, 45]. Также выявлена связь между ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и низким содержанием витамина В<sub>12</sub> в более пожилом возрасте [57, 58].

Недостаточность кобаламина приводит к снижению концентрации гемоглобина, характерной мегалобластной или дефицитной анемии с такими проявлениями, как бледность кожи, снижение энергии и переносимости физических нагрузок, утомление, одышка и сердцебиения [59]. Научные доказательства показывают, что не только недостаточность, но и низкий статус биомаркера В<sub>12</sub> связан с повышенной общей концентрацией Нсу, что играет роль в усиленном образовании реакционноспособных соединений кислорода при пероксидном окислении липидов и повреждении тканей в результате повреждений эндотелия сосудов и тромбозов [41, 51]. Гиперхолестеринемия из-за низкого статуса В<sub>12</sub> повышает риск нескольких хронических заболеваний пожилого возраста, включая сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз; однако, таких исследований недостаточно [41, 51].

Неврологические осложнения недостаточности В<sub>12</sub> наступают на более поздней стадии, чем признаки, которые мы будем обсуждать далее в этой статье, и не являются специфичными для данной недостаточности. Описаны изменения периферических нервов с последующими дегенеративными изменениями задних столбов спинного мозга и кортикоспинальных трактов, в дополнение к чувствительным нарушениям конечностей (покалывание и онемение). Данная недостаточность связана с тяжелыми симптомами депрессии, суицидального поведения, ухудшением когнитивных способностей, умственной усталостью, плохим или подавленным настроением, манией, психозом и сильным возбуждением [49].

Прочие симптомы, связанные с недостаточностью кобаламина, включают повышение активности лактатдегидрогеназы, механический гемолиз,

тромбоцитопению, внутрисосудистое свертывание, тромбоз, низкое количество ретикулоцитов, сужение сосудов и васкулопатию почек и легких [60, 61]. Недостаточность витамина  $B_{12}$  может индуцировать макроцитоз, периферическую нейропатию, атаксию, головокружение, когнитивные нарушения, депрессию, делирий, психоз, паралич, мышечные судороги, симптомы фибромиалгии и утомляемость [22–25].

### ДЕЙСТВИЕ ВИТАМИНА $B_{12}$ НА СИСТЕМУ МЫШЦЫ-КИШЕЧНИК-МОЗГ

Скелетные мышцы, кишечник и мозг — ткани, совместно участвующие в регуляции физиологических процессов, включая гомеостаз энергии. Система мышцы-кишечник-мозг — недавно появившаяся концепция, которую поддерживает все больше клинических и доклинических данных, показывающих тесные взаимоотношения между мышца-ми-кишечником и кишечником-мозгом (рис. 1) [1–2].

Решающую роль в регуляции системы мышцы-кишечник-мозг играет микробиота, сообщество обитающих в кишечнике микроорганизмов, состоящее из  $\sim 10^{14}$  клеток и насчитывающее  $> 1000$  видов бактерий [13, 62]. Состав кишечной микробиоты регулируется несколькими факторами, такими как рацион, лекарства, стресс и физические нагрузки. Гомеостатический дисбаланс состава этих микроорганизмов, известный как дисбиоз, связан с малоподвижным образом жизни и некоторыми заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера (БА), колит и ожирение у людей [14, 63–65] и грызунов (рис. 1).

Кишечная микробиота модулирует широкий ряд функций в организме при нормальных условиях, включая алиментарный статус, метаболизм и иммунитет, принося пользу физическому здоровью и мозгу (рис. 1) [4, 66, 67]. Микробиота оказывает свое действие путем непосредственного взаимодействия с другими тканями, а не только кишечником. Показа-

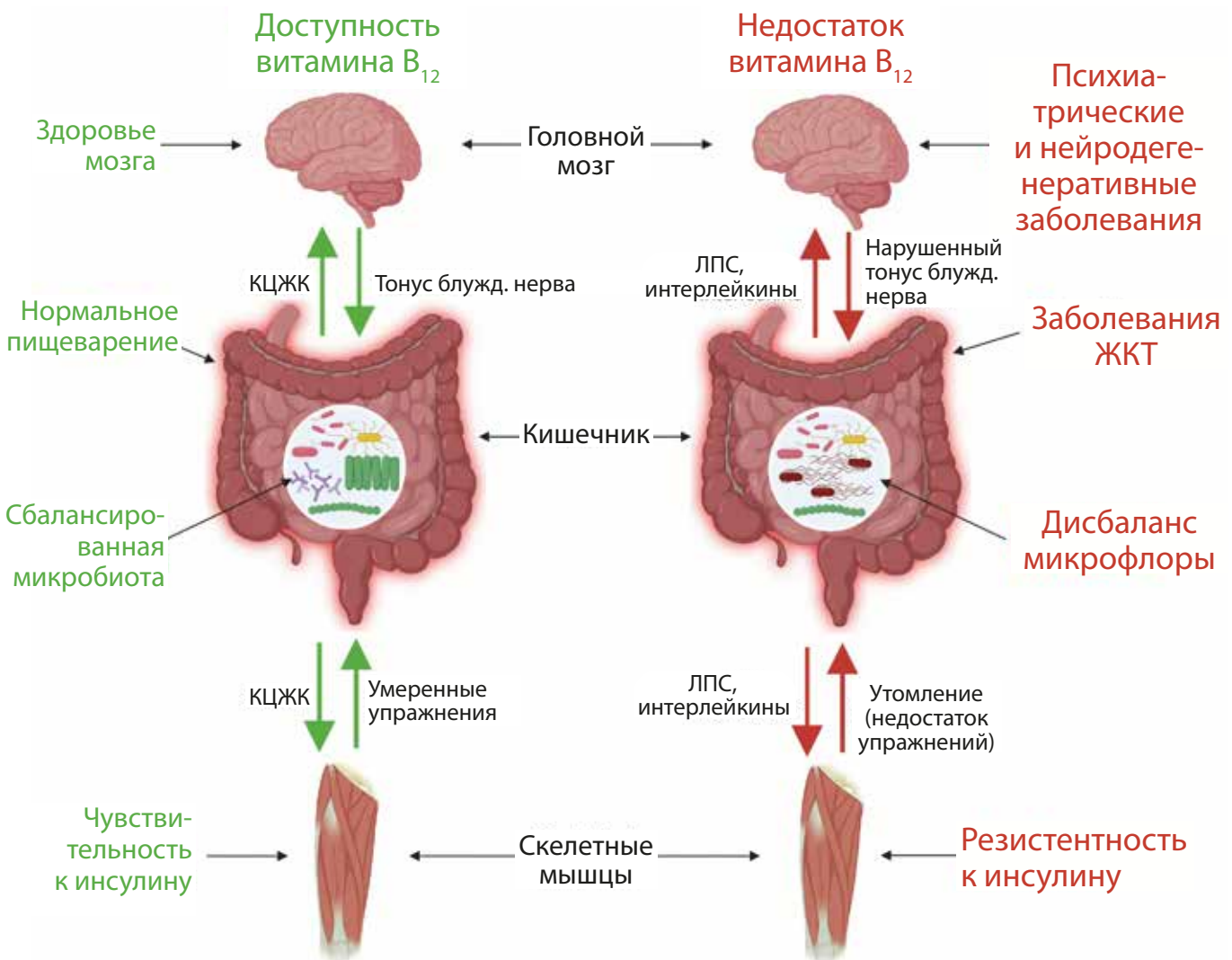


Рис. 1. Влияние витамина  $B_{12}$  на систему мышц-кишечника-мозга. ЛПС — липополисахариды; КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты.



но, что двунаправленное взаимодействие связывает кишечную микробиоту с мышцами, а также с головным мозгом [12, 13]. Умеренная физическая активность и здоровое питание способствуют сбалансированному микробиому (т. е. высокому соотношению Bacteroidetes к Firmicutes) вместе с выработкой нейромедиаторов (серотонина, дофамина), вторичных желчных кислот и короткоцепочечных жирных кислот, включая ацетат, пропионат и бутират (рис. 1) [13, 66]. Эти соединения, образуемые бактериями, положительно влияют как на скелетную мускулатуру, так и на мозг, снижая воспаление и риск психиатрических и нейродегенеративных заболеваний, а также повышая чувствительность к инсулину и улучшая контроль глюкозы (рис. 1) [12, 13]. В условиях дисбиоза (т. е. низкого соотношения Bacteroidetes к Firmicutes) наблюдаются противоположные эффекты, когда кишечные бактерии образуют большое количество липополисахаридов и воспалительных цитокинов (например, интерлейкина-1b, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа) (рис. 1) [12, 13]. Скелетные мышцы и головной мозг влияют на микробиоту за счет непосредственной физической активности и вагусной модуляции колоноцитов [12, 68].

Вышеупомянутые доказательства показывают тесное взаимоотношение между мышцами, кишечником и головным мозгом, поддерживая концепцию взаимосвязанной системы мышцы-кишечник-мозг. Таким образом, ее модуляция может стать хорошей стратегией разработки способов лечения заболеваний, связанных с нарушениями головного мозга и мышц, например, психиатрических, нейродегенеративных и мышечных заболеваний.

Витамин В<sub>12</sub> производится исключительно археями и бактериями [69] и необходим для синтеза ДНК и метионина, а также для катаболизма жирных кислот и аминокислот [70]. Этот витамин представляется серьезным кандидатом для модуляции системы мышцы-кишечник-мозг в связи с его способностью модулировать функции на уровне мышц, кишечника и головного мозга. Лечение кобаламином снижает дисфункцию скелетных мышц у пациентов с гипергомоцистеинемией и уменьшает мышечную боль, индуцированную формалином. Недостаточность витамина В<sub>12</sub> на уровне мозга связана с аффективными расстройствами, изменениями поведения, психозом, когнитивными нарушениями или снижением когнитивных способностей и деменцией (включая БА и сосудистую деменцию) [73].

Введение витамина В<sub>12</sub> крысам с экспериментальным аутизмом улучшало данное неврологическое нарушение по результатам анализа маркеров [7]. Модуляция системы мышцы-кишечник-мозг витамином

В<sub>12</sub> также возможна за счет действия на кишечную микробиоту. Это основано на факте, что обитающие в ободочной кишке бактерии образуют кобаламин, который регулирует экспрессию генов у кишечных бактерий Bacteroidetes [26]. Кроме того, витамин В<sub>12</sub> защищает от дисбиоза и способствует различным микробным реакциям при моделировании колита на мышах.

Способность витамина В<sub>12</sub> действовать на любом уровне системы мышцы-кишечник-мозг делает его интересным вариантом для лечения связанных заболеваний. Таким образом, кобаламин может быть важным препаратом для предотвращения или облегчения неврологических последствий COVID-19.

### ПРОТИВОВИРУСНАЯ РОЛЬ ВИТАМИНА В<sub>12</sub>

Выявлена связь между адаптивным иммунитетом при вирусных инфекциях и низким содержанием витамина В<sub>12</sub> [75]. Представляется правдоподобным, что тяжелая недостаточность витамина В<sub>12</sub> может быть связана с повышенным риском и тяжестью инфекций, поскольку такая недостаточность влияет на функцию фагоцитов, выработку интерферона, репликацию вирусов [76–78], и созревание лимфоцитов. Авторы 9 исследований описали эффекты добавок витамина В<sub>12</sub> при вирусных заболеваниях [79–87] (табл. 1). В связи с этим полезно отметить, что в большинстве исследований на данный момент изучались связи между концентрациями витамина В<sub>12</sub> и противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами у ВИЧ-инфицированных пациентов.

### ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА В<sub>12</sub> НА СИМПТОМЫ ВО ВРЕМЯ И ПОСЛЕ COVID-19

Различные симптомы недостаточности витамина В<sub>12</sub> сходны с наблюдаемыми у пациентов с COVID-19 и пост-COVID-19 [22–25]. Проводились исследования добавок витамина В<sub>12</sub> для облегчения некоторых симптомов различных заболеваний, которые также присутствуют при COVID-19 (табл. 2). В двух рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) [99, 110] и 5 мета-анализах [23, 100–102, 109] сообщается о пользе добавок витамина В<sub>12</sub> в форме метилкобаламина (0,5–1 мг внутрь или инъекционно в течение 2 недель — 1 года) и цианокобаламина (2000 мг внутрь или 1–1000 мг внутримышечно в течение 90 дней и 4 месяцев). Польза заключалась в основном в облегчении боли и неврологических симптомов [107, 111, 112].

Мета-анализ наблюдательных исследований (n = 21 837 человек в возрасте 12–90 лет) показал значимую обратную зависимость между ежедневным потреблением витамина В<sub>12</sub> и/или добавок витамина В<sub>12</sub> и риском депрессии у женщин [10].

**Таблица 1. Основные исследования, показывающие роль  $V_{12}$  в параметрах иммунной системы, связанных с вирусной инфекцией**

Источник	План	Заболевание	Число участников	Выборка (возраст)	Доза и время	Основные результаты
Iwanson and Lindberg (1977) [79]	РКИ	Острый вирусный гепатит	40	2 группы пациентов после эпидемии 1979 г. с гепатитом А с коротким инкубационным периодом (возраст 15–45 лет)	1 мг НОСb <sub>1</sub> в/м в день в течение 12 дней, затем 1 мг НОСb <sub>1</sub> внутрь в день в течение 23 дней	В группе, получавшей кофермент $V_{12}$ , обнаружена значительная нормализация активности аминотрансферазы в сыворотке.
Baldewicz et al. (2000) [80]	РКИ	ВИЧ	159	Одинокое гомосексуальные мужчины ВИЧ-1 (+) и ВИЧ-1 (-) (возраст 30–40 лет)	Наблюдательное исследование	Обнаружена обратная корреляция между концентрацией кобаламина в сыворотке и общей степенью дискомфорта по самостоятельной оценке, в частности, оценками депрессии, тревожности и замешательства, а также клиническими оценками подавленного и тревожного настроения.
Semeere et al. (2012) [81]	Перекрестное исследование	ВИЧ	204	Взрослые, ранее не получавшие АРТ (34,4 [СО ± 9,4] лет)	3 дозы витамина $V_{12}$ 1 мг парентерально <sup>a</sup>	ВИЧ-инфицированные, ранее не получавшие АРТ участники имели более низкие средние концентрации витамина $V_{12}$ (384 пг/мл), чем в среднем по популяции здоровых студентов университета (469 пг/мл).
Rosso et al. (2013) [82]	РКИ	Хронический вирусный гепатит	94	Пациенты с хроническим гепатитом, ранее не получавшие противовирусной терапии (51–53 года)	500 мкг витамина $V_{12}$ в/м в течение 4 нед. <sup>a</sup>	Добавка витамина $V_{12}$ значительно повышала частоту устойчивого ответа на противовирусную терапию у пациентов с вирусным гепатитом С, ранее не получавших противовирусной терапии.
Balfour et al. (2014) [83]	Многоцентровое РКИ	ВИЧ	218	Бессимптомные ВИЧ-инфицированные (38,1 [СО ± 8,9] лет)	Витамин $V_{12}$ в форме добавки, 16 капсул в день в течение 2 лет.	Более низкие исходные уровни $V_{12}$ (< 133 пмоль/л) коррелировали с меньшим исходным содержанием CD4 ( $r = 0,2$ ; $P = 0,007$ ) при множественной линейной регрессии с поправкой на пол и индекс массы тела, а также при анализе без поправок ( $r = 0,21$ ; $P = 0,02$ ).
Sugihara et al. (2017) [84]	Проспективное когортное исследование	Хронический вирусный гепатит	90	Пациенты с хроническим вирусным гепатитом и вирусным циррозом (30–88 лет)	Наблюдательное исследование	Концентрация витамина $V_{12}$ в сыворотке была значимым независимым прогностическим показателем общего выживания у пациентов с хроническим вирусным заболеванием печени. Ложное завышение концентрации витамина $V_{12}$ в сыворотке (584,5 пг/мл) было связано с тяжестью и прогнозом вирусного заболевания печени.
Tenforde et al. (2017) [85]	Исследование случай-когорта	Пациенты с ВИЧ и проявившимся ТБ	332	Проявления ТБ после начала АРТ у ВИЧ-инфицированных (29–41 год), количество CD4+ клеток < 300 кл./мм <sup>3</sup>	Наблюдательное исследование	При использовании установленных граничных значений недостаточности всего у 6 % пациентов с ТБ и 9 % пациентов без ТБ имелаась недостаточность витамина $V_{12}$ (< 148 пмоль/л; $P = 0,39$ ).
Shivakoti et al. (2019) [86]	Случайная субкогорта	ВИЧ	270	ВИЧ-положительные взрослые с количеством CD4 < 300 кл./мм <sup>3</sup> (29–41 год)	Наблюдательное исследование	Недостаточность витамина $V_{12}$ (< 148 пмоль/л) была связана с худшим восстановлением числа CD4 клеток по сравнению с участниками с достаточным уровнем.
Williams et al. (2019) [87]	Нерандомизированное контролируемое КИ	Норовирусная инфекция	52	Здоровые взрослые, контактировавшие с норовирусом (21–28 лет)	Наблюдательное исследование	Норовирусная инфекция вызывала ограниченную во времени воспалительную реакцию. Однако концентрации витамина $V_{12}$ в группе с воспалением не различались в зависимости от времени.

<sup>a</sup> Форма витамина  $V_{12}$  не указана.

<sup>b</sup> Доза и форма витамина  $V_{12}$  не указаны.

АРТ — антиретровирусная терапия; НОСb<sub>1</sub> — гидроксикобаламин; в/м — внутримышечно; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; ТБ — туберкулез.

Роль витамина В<sub>12</sub> при вирусных инфекциях: сравнительный обзор его взаимоотношений с системой мышцы-кишечник-головной мозг и значение при инфекции SARS-CoV-2

Таблица 2. Влияние лечения витамином В<sub>12</sub> на симптомы, связанные с прогнозом COVID-19

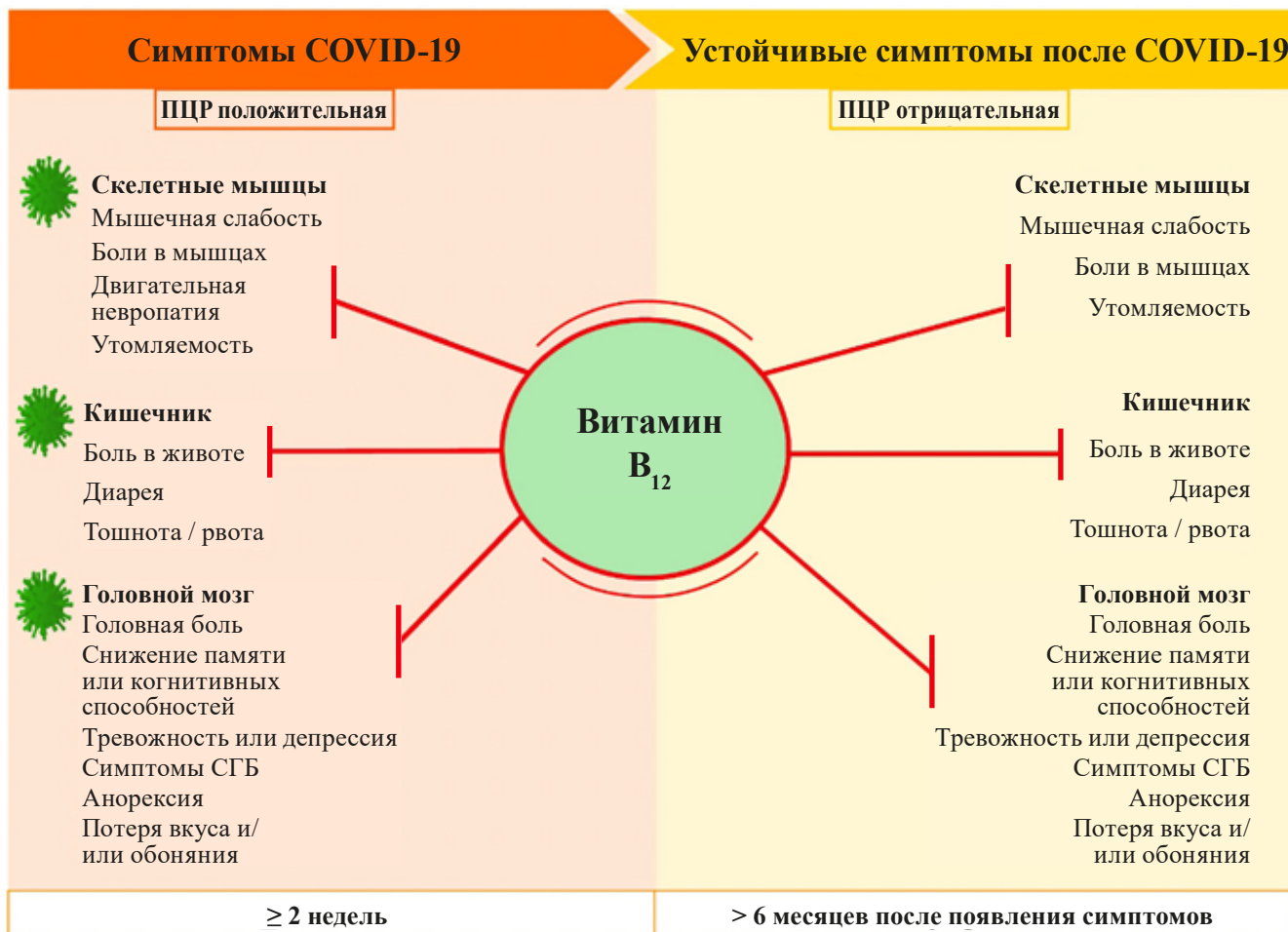
Источник	План	Заблевание	Число участников	Выборка (возраст)	Доза и время	Основные результаты
Mauro et al. (2000) [99]	Рандомизи- рованное, двойное слепое, плацебо- контролируемое исследование	Боль в поясничной области	60	Пациенты с доказанной болью в поясничной области в анамнезе, без недостаточности витамина В <sub>12</sub> (18–65 лет)	1000 мг в сутки цианокобаламина в/м в течение 2 нед.	Облегчение боли в поясничной области и связанных функциональных нарушений, снижение потребности в парацетамоле
Sun et al. (2005) [100]	Мета-анализ РКИ	ДН	231	Пациенты с диабетической ПН без недостаточности витамина В <sub>12</sub> (53–56 лет)	Инъекции 0,5 мг метилкобаламина 3 раза в неделю в течение 4 нед.; или 0,5–500 мг метилкобаламина внутри трижды в день в течение 4–16 нед.	Облегчение соматических симптомов, таких как боль и парестезия. В 3 исследованных терапия метилкобаламином обогнала автономные симптомы (периферические нейрофизиологические симптомы, сухость в ротовой полости и дизурию).
Vidal-Alaball et al. (2005) [101]; Butler et al. (2006) [102]; и Wang et al. (2018) [23]	Мета-анализ РКИ	Витамин В <sub>12</sub> внутри или в/м для лечения недоста-точности витамина В <sub>12</sub>	153	Пациенты с мегалобластной анемией (16–86 лет)	1000 мкг в сутки витамина В <sub>12</sub> внутрь <sup>a</sup> ; 2000 мкг в сутки цианокобаламина внутрь, 1000 мкг в сутки цианокобаламина или витамина В <sub>12</sub> <sup>a</sup> в/м в течение 90 дней и 4 мес.	Для обоих периодов времени: Все дозы повышали концентрацию В <sub>12</sub> в сыворотке. Доза 1000 мкг (внутри и в/м) улучшила когнитивную функцию (т. е. снизила ухудшение памяти и концентрации), снизила чувствительную нейропатию и чувство вибрации. Дозы 2000 мкг (внутри) и 1000 мкг (в/м) снизили концентрацию метилмалоновой кислоты и гомоцистеина в сыворотке; снизили или устранили парестезию, атаксию или ухудшение памяти.
Talaai et al. (2009) [103]	РКТ, слепое	ДН	100	Пациенты с диабетом (длительность > 3 лет; 18–53 года) с ДН и без недостаточности витамина В <sub>12</sub>	2 мг витамина В <sub>12</sub> <sup>a</sup> в/м дважды в неделю в течение 3 мес.	Уменьшение оценок боли и парестезии, а также ощущения покалывания; без изменений параметров восприятия вибрации, положения, укола иглой и нервной проводимости
Volkov et al. (2009) [104]	РКИ, двойное слепое	РАС	58	Пациенты с РАС и без недостаточности витамина В <sub>12</sub> (22,54–42,67 лет)	1000 мкг в день витамина В <sub>12</sub> <sup>a</sup> под язык в течение 6 мес.	Снижение боли, количества язв и длительности обострений после лечения в течение 5 и 6 месяцев, независимо от начальной концентрации витамина В <sub>12</sub> в крови.
Syed et al. (2013) [105]	РКИ	Большое депрессивное расстройство	73	Пациенты с депрессией и концентрацией витамина В <sub>12</sub> от низкой до нормальной (24,28– 51,06 лет)	1000 мкг в/м витамина В <sub>12</sub> <sup>a</sup> каждую неделю в дополнение к антидепрессантам (имипрамин 100–250 мг/день и флуоксетин 20–40 мг/день) в течение 6 нед.	Облегчение симптомов депрессии

Окончание табл. 2

Taneja et al. (2013) [106]	РКИ, двойное слепое	Диарея и острая инфекция нижних дыхательных путей	1000	Дети из Северной Индии с недостаточностью витамина В <sub>12</sub> и без (6–30 мес.)	1,9 мкг витамина В <sub>12</sub> внутрь в течение 6 мес.	Добавка значительно улучшила статус витамина В <sub>12</sub> , однако введение витамина В <sub>12</sub> не снизила частоту диарей или инфекций верхних дыхательных путей.
Almeida et al. (2015) [107]	Мета-анализ РКИ	Большие депрессивные эпизоды	1695	Пациенты с большим депрессивным расстройством с недостаточностью витамина В <sub>12</sub> и без (16–85 лет)	0,1–0,5 мг в сутки витамина В <sub>12</sub> внутрь в течение 52 нед. до 7 лет, или инъекция цианокобаламина 1 мг в течение 4 нед.	Витамин В <sub>12</sub> не снижал тяжесть симптомов депрессии.
Scholten et al. (2018) [108]	РКИ, двойное слепое	Сильная утомляемость	95	Пациенты с синдромом раздраженного кишечника или воспалительным заболеванием кишечника и нормальной концентрацией витамина В <sub>12</sub> в крови (18–65 лет)	1000 мкг в сутки витамина В <sub>12</sub> внутрь в течение 8 нед.	Повышение концентрации витамина В <sub>12</sub> в крови, но без снижения утомляемости, симптомов депрессии или тревожности, или повышения качества жизни.
Wang et al. (2018) [109]	Мета-анализ РКИ	Герпетическая невралгия	383	Пациенты с постгерпетической невралгией с недостаточностью витамина В <sub>12</sub> и без (47,01–74,70 лет)	1 мг в сутки метилкобаламина в виде инъекции, в течение 2–4 недель	Улучшение качества жизни, снижение интенсивности боли и потребности в обезболивающих
Didangelos et al. (2021) [110]	Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое	Нейро-физиологические параметры, псевдо-моторная функция, качество жизни и степень боли	90	Пациенты с ДН, применение метформина и низкая концентрация витамина В <sub>12</sub> (53,4–71,8 лет)	1000 мкг в сутки метилкобаламина внутрь в течение 1 года	Повышение концентрации витамина В <sub>12</sub> в плазме и улучшение всех нейрофизиологических параметров, псевдомоторной функции, оценки боли и качества жизни, но отсутствие улучшений в результатах оценки сердечно-сосудистого автономного рефлекса и MNSI.
Markun et al. (2021) [111]	Мета-анализ РКИ	Когнитивная функция, симптомы депрессии и утомляемость	6276	Пациенты с легким когнитивным нарушением и без, с недостаточностью витамина В <sub>12</sub> и без (66–82 года)	0,1–1 мг в сутки цианокобаламина или метилкобаламина внутрь, или 1 мг в/м цианокобаламина раз или дважды в неделю до 2 лет	Добавки витамина В <sub>12</sub> не улучшили когнитивную функцию и симптомы депрессии, а анализ идиопатической утомляемости не представлялся возможным.
Stein et al. (2021) [112]	Мета-анализ РКИ	ПН	2948	Пациенты с ПН и сниженной концентрацией витамина В <sub>12</sub> в плазме (33–86 лет)	0,75–2 мг в сутки метилкобаламина внутрь в течение 28–168 дней	Наличие ПН было связано с низкими концентрациями витамина В <sub>12</sub> . При лечении В <sub>12</sub> показано незначительное улучшение симптомов (например, онемения, парестезии, боли и/или дизестезии), возможно, из-за малого числа исследований в метаанализ (n = 4).

\*Форма витамина В<sub>12</sub> не указана.

ДН — диабетическая нейропатия; в/м — внутримышечно; MNSI — Мичиганский инструмент для оценки невропатии; ПН — периферическая нейропатия; РАС — рецидивирующей афтозный стоматит; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование.



**Рис. 2.** Действие витамина  $B_{12}$  на симптомы COVID-19 и последующие симптомы. СГБ — синдром Гийена-Барре; ПЦР — полимеразная цепная реакция.

Наиболее распространенными формами витамина  $B_{12}$  во включенных исследованиях были метилкобаламин и цианокобаламин.

Таким образом, витамин  $B_{12}$  можно использовать в качестве дополнительного средства лечения симптомов COVID-19 от легкой до тяжелой степени в связи с его обезболивающим действием и ролью при нервно-мышечных нарушениях (рис. 2). Подходящий выбор химической формы витамина  $B_{12}$ , дозы и длительности лечения зависит от индивидуальных факторов, таких как тип недостаточности витамина  $B_{12}$ , возраст, существующие заболевания, тип гена метилирования и применяемые лекарства.

Лечение витамином  $B_{12}$  снижает окислительное повреждение и воспаление, как системно, так и в центральной нервной системе, особенно в связи с фолатом; он облегчает микрососудистое нарушение, связанное с гипергомоцистеинемией; и может облегчить симптомы COVID-19, тем самым улучшив прогноз во время острого синдрома COVID-19 и в последующем.

Витамин  $B_{12}$  может блокировать факторы, способствующие инфекции SARS-CoV-2. Kandeel

и Al-Nazawi [27] провели виртуальное скрининговое исследование препаратов, одобренных Управлением по контролю продуктов питания и лекарств США, действие которых направлено на основную протеазу COVID-19, 3-С-подобную протеазу, играющую ключевую роль в репликации и транскрипции вируса [124]. Витамин  $B_{12}$  стоял на четвертом месте по оценкам докинга (относительная оценка 1,99) в отношении основной протеазы COVID-19, 3-С-подобной протеазы. Авторы предложили сочетать витамин  $B_{12}$  с никотинамидом (витамином  $B_3$ ) или препаратами против COVID-19, такими как рибавирин (мощный противовирусный препарат, особенно против РНК-вирусов) и телбувидин (используется против вируса гепатита В), для лечения COVID-19.

Метилкобаламин обладает значительным сродством к связыванию с белком nsp12 SARS-CoV-2 и, таким образом, может ингибировать РНК-зависимую РНК-полимеразу nsp12, ответственную за репликацию вирусного генома [5]. В исследовании *in silico* Narayanan и Nair указывали, что витамин  $B_{12}$  обладает сродством к связыванию с активным центром белка nsp14 SARS-CoV-2. Белок nsp14 обладает 3' – 5'

экзорибонуклеазной активностью, ответственной за удаление несоответствий, возникающих во время дубликации генома; это действие может мешать ингибирующему действию препаратов против COVID-19 [126, 127]. Кроме того, Kaug и соавт. предположили, что белок nsp14 способствует проникновению SARS-CoV-2 в клетку хозяина, позволяя использование клеточного S-аденозилметионина для эпирования РНК, что выражается в повышении выработки Hсу и активации ангиотензин-превращающего фермента-2, способствующей проникновению вируса в клетки [8, 1]. Важно отметить, что длительное применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента для снижения вирусной инфекции может снизить концентрацию витамина B<sub>12</sub> (< 200 пмоль/л) у пациентов в возрасте > 65 лет [57].

По данным 24 262 участников среднего возраста 48,0 (СО ± 19,0) лет, Wolffenbuttel и соавт. обнаружили, что низкие концентрации витамина B<sub>12</sub> в сыворотке (< 140 пмоль/л) связаны с умеренным повышением смертности по всем причинам (в частности, хронические заболевания нижних дыхательных путей, БА, грипп и пневмония, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет) и высокими концентрациями ММК и Hсу в сыворотке; повышение смертности от сердечно-сосудистых причин было связано как с низкими (< 140 пмоль/л), так и с высокими (> 700 пмоль/л) концентрациями B<sub>12</sub> в сыворотке.

С другой стороны, опубликованы данные, что избыток витамина B<sub>12</sub> в организме иногда был связан с неблагоприятными исходами заболеваний [131]. Механизм, по которому в крови пациентов отделений интенсивной терапии возникает избыток витамина B<sub>12</sub>, неясен, однако некоторые факторы, которые могут частично объяснить его, включают: 1) повышенную концентрацию в плазме белков-носителей кобаламина, транскобаламинов I и III; 2) повышенное высвобождение витамина B<sub>12</sub> из запасов в печени и снижение клиренса B<sub>12</sub> в печени; и 3) снижение выработки транскобаламина II в печени со снижением усвоения витамина B<sub>12</sub> периферическими тканями, или снижение сродства белков-носителей к витамину B<sub>12</sub> [44, 134, 138].

Некоторые интервенционные клинические исследования эффектов добавки витамина B<sub>12</sub> в сочетании с другими пищевыми микроэлементами и/или препаратами в случаях COVID-19 зарегистрированы в международном реестре клинических исследований и в базе данных ClinicalTrials.gov под регистрационными номерами NCT04395768 (500 мкг метилкобаламина внутрь в день, 14 дней), NCT04751669 (9,6 мг цианокобаламина внутрь раз в день, 14 дней) и NCT04828538 (1 мг добавок витамина B<sub>12</sub> внутрь в день до 60 дней). Кроме того, в 2-х за-

регистрированных наблюдательных клинических исследованиях будут изучаться концентрации B<sub>12</sub> у пациентов с положительным результатом анализа на COVID-19 (возраст 21–60 лет; идентификационный номер в реестре клинических исследований Индии CTRI/2021/02/030946) и у беременных с положительным результатом анализа на COVID-19 (регистрационный номер ClinicalTrials.gov NCT04407572). Однако, необходимо больше РКИ добавок витамина B<sub>12</sub> и анализ различных маркеров (например, общего содержания B<sub>12</sub>, голотранскобаламина, общего содержания Hсу и ММК, общего содержания фолиевой кислоты и, если возможно, полиморфизма и/или метилирования генов), чтобы точно установить статус этого пищевого микроэлемента (до и после) у людей с COVID-19 и без, и тем самым способствовать правильному выбору формы витамина B<sub>12</sub> для лечения.

## ВЫВОДЫ

Оценка параметров, определяющих недостаточность или субклиническую недостаточность витамина B<sub>12</sub>, может помочь лечению пациентов с COVID-19 или устойчивыми симптомами болезни, учитывая важные функции этого витамина в системе мышцы-кишечник-мозг.

Витамин B<sub>12</sub> играет важную роль при вирусных инфекциях. Здоровое питание, содержащее источники витамина B<sub>12</sub>, и, в частности, добавки метилкобаламина и цианокобаламина — многообещающие альтернативы в качестве дополнительных средств лечения COVID-19, особенно у пациентов с недостаточностью B<sub>12</sub> или риском недостаточности.

Исследователям желательно выяснить, является ли субклиническая или явная недостаточность этого витамина фактором риска осложнений COVID-19, и необходимо провести интервенционные исследования с добавками витамина B<sub>12</sub> в качестве дополнительного лечения легкого, умеренного и тяжелого заболевания COVID-19 и последующих симптомов, с особым вниманием к максимальному облегчению симптомов нарушения системы мышцы-кишечник-мозг.

## Литература

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91:157–160.
2. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. COVID-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35:744–748.
3. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:259–260.
4. Berger JR. COVID-19 and the nervous system. *J Neurovirol.* 2020;26:143–148.
5. Ali AM, Kunugi H. Skeletal muscle damage in COVID-19: a call for action. *Medicina (Kaunas).* 2021;57:372.
6. Bahouth S, Chuang K, Olson L, et al. COVID-19 related muscle denervation atrophy. *Skeletal Radiol.* 2021;50:1717–1721.
7. Callard F, Perego E. How and why patients made long COVID. *Soc Sci Med.* 2021;268:113426.

*Роль витамина В<sub>12</sub> при вирусных инфекциях: сравнительный обзор его взаимоотношений с системой мышцы-кишечник-головной мозг и значение при инфекции SARS-CoV-2*

8. Fernandez-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gomez-Mayordomo V, et al. Defining post-COVID symptoms (post-acute COVID, long COVID, persistent post-COVID): an integrative classification. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:2621.
9. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026.
10. Wu Y, Zhang L, Li S, et al. Associations of dietary vitamin B1, vitamin B2, vitamin B6, and vitamin B12 with the risk of depression: a systematic review and metaanalysis. *Nutr Rev*. 2021;29:nuab014. doi:10.1093/nutrit/nuab014.
11. Gille D, Schmid A. Vitamin B12 in meat and dairy products. *Nutr Rev*. 2015;73:106–115.
12. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev*. 2019;99:1877–2013.
13. Przewłocka K, Folwarski M, Kazmierczak-Siedlecka K, et al. Gut-muscle axis exists and may affect skeletal muscle adaptation to training. *Nutrients*. 2020;12:1451.
14. Schlegel P, Novotny M, Klimova B, et al. "Muscle-gut-brain axis": can physical activity help patients with Alzheimer's disease due to microbiome modulation? *J Alzheimers Dis*. 2019;71:861–878.
15. Dao TL, Hoang VT, Gautret P. Recurrence of SARS-CoV-2 viral RNA in recovered COVID-19 patients: a narrative review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40:13–25.
16. De Araujo Morais AH, Aquino JS, Da Silva-Maia JK, et al. Nutritional status, diet and viral respiratory infections: perspectives for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Br J Nutr*. 2021;125:851–862.
17. Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S, et al. Cohort study to evaluate effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on severe outcome progression in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition*. 2020;79-80:111017.
18. Moscatelli F, Sessa F, Valenzano A, et al. COVID-19: role of nutrition and supplementation. *Nutrients*. 2021;13:976.
19. World Health Organization. Vitamin B12. In: *Vitamin and Mineral Requirements in Human Nutrition: Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation*. 2nd ed. Bangkok, Thailand: World Health Organization; 1998:279–288. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42716>. Accessed August 20, 2021.
20. Tamura J, Kubota K, Murakami H, et al. Immunomodulation by vitamin B12: augmentation of CD8<sup>+</sup> T lymphocytes and natural killer (NK) cell activity in vitamin B12-deficient patients by methyl-B12 treatment. *Clin Exp Immunol*. 1999;116:28–32.
21. Yoshii K, Hosomi K, Sawane K, et al. Metabolism of dietary and microbial vitamin B family in the regulation of host immunity. *Front Nutr*. 2019;6:48.
22. Wolfenbettel BHR, Wouters HJCM, Heiner-Fokkema MR, et al. The many faces of cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2019;3:200–214.
23. Wang H, Li L, Quin LL, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018:CD004655.
24. Tee LY, Alhamid SM, Tan JL, et al. COVID-19 and undiagnosed pre-diabetes or diabetes mellitus among international migrant workers in Singapore. *Front Public Health*. 2020;8:584249.
25. Kulkarni R, Rajput U, Dawre R, et al. Severe malnutrition and anemia are associated with severe COVID in infants. *J Trop Pediatr*. 2021;67:fmaa084.
26. Degnan PH, Taga ME, Goodman AL. Vitamin B12 as a modulator of gut microbial ecology. *Cell Metab*. 2014;20:769–778.
27. Kandeel M, Al-Nazawi M. Virtual screening and repurposing of FDA approved drugs against COVID-19 main protease. *Life Sci*. 2020;251:117627.
28. Stabler SP, Allen RH. Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem. *Annu Rev Nutr*. 2004;24:299–326.
29. Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency - a 21st century perspective. *Clin Med*. 2015;15:145–150.
30. Allen LH. How common is vitamin B-12 deficiency? *Am J Clin Nutr*. 2009;89:693S–696S.
31. Allen LH, Miller JW, De Groot L, et al. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND): vitamin B-12 review. *J Nutr*. 2018;148:1995S–2027S.
32. Rizzo G, Lagana AS, Rapisarda AMC, et al. Vitamin B12 among vegetarians: status, assessment and supplementation. *Nutrients*. 2016;8:767.
33. O'Leary F, Samman S. Vitamin B12 in health and disease. *Nutrients*. 2010;2:299–316.
34. Wee AKH. COVID-19's toll on the elderly and those with diabetes mellitus – is vitamin B12 deficiency an accomplice? *Med Hypotheses*. 2021;146:110374.
35. Young V, Garza C. Institute of Medicine (US). Vitamin B12. In: *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. Washington, DC: National Academies Press (US); 1998:306–356. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114302/>. Accessed August 20, 2021.
36. Antony AC. Vegetarianism and vitamin B-12 (cobalamin) deficiency. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:3–6.
37. Bito T, Tanioka Y, Watanabe F. Characterization of vitamin B12 compounds from marine foods. *Fish Sci*. 2018;84:747–755.
38. Madry E, Lisowska A, Grebowiec P, et al. The impact of vegan diet on B-12 status in healthy omnivores: five-year prospective study. *Acta Sci Pol Technol Aliment*. 2012;11:209–212.
39. Watanabe F, Yabuta Y, Tanioka Y, et al. Biologically active vitamin B12 compounds in foods for preventing deficiency among vegetarians and elderly subjects. *J Agric Food Chem*. 2013;61:6769–6775.
40. Watanabe F, Yabuta Y, Bito T, et al. Vitamin B12-containing plant food sources for vegetarians. *Nutrients*. 2014;6:1861–1873.
41. Bito T, Okumura E, Fujishima M, et al. Potential of Chlorella as a dietary supplement to promote human health. *Nutrients*. 2020;12:2524.
42. Madhubalaji CK, Rashmi V, Chauhan VS, et al. Improvement of vitamin B12 status with Spirulina supplementation in Wistar rats validated through functional and circulatory markers. *J Food Biochem*. 2019;43:e13038.
43. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:506–514.
44. Romain M, Svirli S, Linton DM, et al. The role of vitamin B12 in the critically ill – a review. *Anaesth Intensive Care*. 2016;44:447–452.
45. Rizzo G, Lagana AS. A review of vitamin B12. In: Patel VB, ed. *Molecular Nutrition: Vitamins*. London, United Kingdom: Academic Press; 2019:105–129. doi:10.1016/B978-0-12-811907-5.00005-1.
46. Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood*. 2017;129:2603–2611.
47. Lurz E. Vitamin B12; absorption, metabolism, and deficiency. In: Kuipers EJ, ed. *Encyclopedia of Gastroenterology*. 2nd ed. London, United Kingdom: Academic Press; 2020:727–733. doi:10.1016/B978-0-12-801238-3.11357-1
48. Manzanera W, Hardy G. Vitamin B12: the forgotten micronutrient for critical care. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13:662–668.
49. Mikkelsen K, Stojanovska L, Prakash M, et al. The effects of vitamin B on the immune/cytokine network and their involvement in depression. *Maturitas*. 2017;96:58–71.
50. Herrmann W, Obeid R. Cobalamin deficiency. In: Stanger OH, ed. *Water Soluble Vitamins. Subcellular Biochemistry*, vol 56. Dordrecht, Netherlands: Springer; 2012:301–322.
51. Hughes CF, McNulty H. Assessing biomarker status of vitamin B12 in the laboratory: no simple solution. *Ann Clin Biochem*. 2018;55:188–189.
52. Bates CJ, Schneede J, Mishra G, et al. Relationship between methylmalonic acid, homocysteine, vitamins B12 intake and status and socio-economic indices, in a subset of participants in the British National Diet and Nutrition Survey of people aged 65y and over. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57:349–357.
53. Herrmann W. Vitamin B12 deficiency in vegetarians. In: Mariotti F, ed. *Vegetarian and Plant-Based Diets in Health and Disease Prevention*. London, United Kingdom: Academic Press; 2017:791–808. doi:10.1016/B978-0-12-803968-7.00043-5.
54. Herrmann W, Obeid R, Schorr H, et al. Enhanced bone metabolism in vegetarians - the role of vitamin B12 deficiency. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47:1381–1387.
55. Pawlak R, Lester SE, Babatunde T. The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B12: a review of literature. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68:541–548.
56. Allegra A, Tonacci A, Pioggia G, et al. Vitamin deficiency as risk factor for SARS-CoV-2 infection: correlation with susceptibility and prognosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24:972–9738.
57. Tal S, Shavit Y, Stern F, et al. Association between vitamin B12 levels and mortality in hospitalized older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:523–526.
58. Murthy VL, Koupenova M, Shah RV. ACEing COVID-19 a role for angiotensin axis inhibition in SARS-CoV-2 infection? *Circ Res*. 2020;126:1682–1684.
59. Green R, Datta Mitra A. Megaloblastic anemias: nutritional and other causes. *Med Clin North Am*. 2017;101:297–317.
60. Grange S, Bekri S, Artaud-Macari E, et al. Adult-onset renal thrombotic microangiopathy and pulmonary arterial hypertension in cobalamin C deficiency. *Lancet*. 2015;386:1011–1012.
61. Sabry W, Elemetry M, Burnouf T, et al. Vitamin B12 deficiency and metabolism-mediated thrombotic microangiopathy (MM-TMA). *Transfus Apher Sci*. 2020;59:102717.
62. Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell*. 2016;164:337–340.
63. Lurz E, Horne RG, McEneaney P, et al. Vitamin B12 deficiency alters the gut microbiota in a murine model of colitis. *Front Nutr*. 2020;7:83.
64. Allen JM, Mailing LJ, Niemi GM, et al. Exercise alters gut microbiota composition and function in lean and obese humans. *Med Sci Sports Exerc*. 2018;50:747–757.
65. Turnbaugh P, Backhed F, Fulton L, et al. Marked alterations in the distal gut microbiome linked to diet-induced obesity. *Cell Host Microbe*. 2008;3:213–223.
66. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*. 2012;336:1262–1267.

67. Lustgarten MS. The role of the gut microbiome on skeletal muscle mass and physical function: 2019 update. *Front Physiol.* 2019;10:1435. Ticinesi A, Lauretani F, Milani C, et al. Aging gut microbiota at the cross-road between nutrition, physical frailty, and sarcopenia: is there a gut–muscle axis? *Nutrients.* 2017;9:1303.
69. Roth JR, Lawrence JG, Bobik TA. Cobalamin (coenzyme B12): synthesis and biological significance. *Annu Rev Microbiol.* 1996;50:137–181.
70. Troen AM. Folate and vitamin B12: function and importance in cognitive development. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2012;70:161–171.
71. Majumder A, Behera J, Jeremic N, et al. Hypermethylation: causes and consequences in skeletal muscle myopathy. *J Cell Biochem.* 2017;118:2108–2117.
72. Tamaddonfard E, Tamaddonfard S, Cheraghiyan S. Effects of intracerebroventricular injection of vitamin B12 on formalin-induced muscle pain in rats: role of cyclooxygenase pathway and opioid receptors. *Vet Res Forum.* 2018;9:329–335.
73. Kennedy DO. B vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy—a review. *Nutrients.* 2016;8:68.
74. Alfawaz H, Al-Onazi M, Bukhari SI, et al. The independent and combined effects of omega-3 and vitamin B12 in ameliorating propionic acid induced biochemical features in juvenile rats as rodent model of autism. *J Mol Neurosci.* 2018;66:403–413.
75. Remacha AF, Montagud M, Cadafalch J, et al. Vitamin B12 transport proteins in patients with HIV-1 infection and AIDS. *Haematologica.* 1993;78:84–88.
76. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017;356:i6583.
77. Muscogiuri G, Barrea L, Savastano S, et al. Nutritional recommendations for COVID-19 quarantine. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74:850–851.
78. Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess.* 2019;23:1–44.
79. Iwarson S, Lindberg J. Coenzyme-B12 therapy in acute viral hepatitis. *Scand J Infect Dis.* 1977;9:157–158.
80. Baldewicz TT, Goodkin K, Blaney NT, et al. Cobalamin level is related to self-reported and clinically rated mood and to syndromal depression in bereaved HIV-1p and HIV-1- homosexual men. *J Psychosom Res.* 2000;48:177–185.
81. Semeere AS, Nakanjako D, Ddunghu H, et al. Sub-optimal vitamin B-12 levels among ART-naïve HIV-positive individuals in an urban cohort in Uganda. *PLoS One.* 2012;7:e40072.
82. Rocco A, Compare D, Coccoli P, et al. Vitamin B12 supplementation improves rates of sustained viral response in patients chronically infected with hepatitis C virus. *Gut.* 2013;62:766–773.
83. Balfour L, Spaans JN, Fergusson D, et al. Micronutrient deficiency and treatment adherence in a randomized controlled trial of micronutrient supplementation in ART-naïve persons with HIV. *PLoS One.* 2014;9:e85607.
84. Sugihara T, Koda M, Okamoto T, et al. Falsely elevated serum vitamin B12 levels were associated with the severity and prognosis of chronic viral liver disease. *Yonago Acta Med.* 2017;60:31–39.
85. Tenforde MW, Yadav A, Dowdy DW, et al.; NWCS<sub>319</sub> and ACTG 5175 study team. Vitamin A and D deficiencies associated with incident tuberculosis in HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy in multinational case-cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;75:e71–e79.
86. Shivakoti R, Ewald ER, Gupte N, et al.; NWCS 319 and ACTG PEARLS Study Team. Effect of baseline micronutrient and inflammation status on CD4 recovery postcART initiation in the multinational PEARLS trial. *Clin Nutr.* 2019;38:1303–1309.
87. Williams AM, Ladva CN, Leon JS, et al. Changes in micronutrient and inflammation serum biomarker concentrations after a norovirus human challenge. *Am J Clin Nutr.* 2019;110:1456–1464.
88. Jutzeler CR, Bourguignon L, Weis CV, et al. Comorbidities, clinical signs and symptoms, laboratory findings, imaging features, treatment strategies, and outcomes in adult and pediatric patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;37:101825.
89. Figliozzi S, Masci PG, Ahmadi N, et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2020;50:e13362.
90. Mahumud RA, Kamara JK, Renzaho AMN. The epidemiological burden and overall distribution of chronic comorbidities in coronavirus disease-2019 among 202,005 infected patients: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Infection.* 2020;48:813–833.
91. Zhang P, He Z, Yu G, et al. The modified NUTRIC score can be used for nutritional risk assessment as well as prognosis prediction in critically ill COVID-19 patients. *Clin Nutr.* 2021;40:534–541.
92. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, et al. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol.* 2021;268:1133–1170.
93. Andalib S, Biller J, Di Napoli M, et al. Peripheral nervous system manifestations associated with COVID-19. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2021;21:9.
94. Raahimi MM, Kane A, Moore CE, et al. Late onset of Guillain-Barré syndrome following SARS-CoV-2 infection: part of “long COVID-19 syndrome.” *BMJ Case Rep.* 2021;14:E240178.
95. Havervall S, Rosell A, Phillipson M, et al. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers. *JAMA.* 2021;325:2015–2016.
96. Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A, et al. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract.* 2021;75:e13746.
97. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324:603–605.
98. Ortelli P, Ferrazzoli D, Sebastianelli L, et al. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: insights into a challenging symptom. *J Neurol Sci.* 2021;420:117271.
99. Letizia Mauro G, Martorana U, Cataldo P, et al. Vitamin B12 in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2000;4:53–58.
100. Sun Y, Lai M-S, Lu C-J. Effectiveness of vitamin B12 on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trials. *Acta Neurol Taiwan.* 2005;14:48–54.
101. Vidal-Alaball J, Butler C, Cannings-John R, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;CD004655.
102. Butler CC, Vidal-Alaball J, Cannings-John R, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. *Fam Pract.* 2006;23:279–285.
103. Talaie A, Siavash M, Majidi H, et al. Vitamin B12 may be more effective than nortriptyline in improving painful diabetic neuropathy. *Int J Food Sci Nutr.* 2009;60:71–76.
104. Volkov I, Rudoy I, Freud T, et al. Effectiveness of vitamin B12 in treating recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Board Fam Med.* 2009;22:9–16.
105. Syed EU, Wasay M, Awan S. Vitamin B12 supplementation in treating major depressive disorder: a randomized controlled trial. *Open Neurol J.* 2013;7:44–48.
106. Taneja S, Strand TA, Kumar T, et al. Folic acid and vitamin B-12 supplementation and common infections in 6-30-month-old children in India: a randomized placebocontrolled trial. *Am J Clin Nutr.* 2013;98:731–737.
107. Almeida OP, Ford AH, Flicker L. Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of folate and vitamin B12 for depression. *Int Psychogeriatr.* 2015;27:727–737.
108. Scholten AM, Vermeulen E, Dhonukshe-Rutten RAM, et al. Surplus vitamin B12 use does not reduce fatigue in patients with irritable bowel syndrome or inflammatory bowel disease: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Clin Nutr ESPEN.* 2018;23:48–53.
109. Wang JY, Wu YH, Liu SJ, et al. Vitamin B12 for herpetic neuralgia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Complement Ther Med.* 2018;41:277–282.
110. Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, et al. Vitamin B12 supplementation in diabetic neuropathy: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients.* 2021;13:395.
111. Markun S, Gravesstock I, Jäger L, et al. Effects of vitamin B12 supplementation on cognitive function, depressive symptoms, and fatigue: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Nutrients.* 2021;13:923.
112. Stein J, Geisel J, Obeid R. Association between neuropathy and B-vitamins: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2021;28:2054–2064.
113. Paul C, Brady DM. Comparative bioavailability and utilization of particular forms of B12 supplements with potential to mitigate B12-related genetic polymorphisms. *Integr Med (Encinitas).* 2017;16:42–49.
114. Obeid R, Fedosov SN, Nexo E. Cobalamin coenzyme forms are not likely to be superior to cyanocobalamin in prevention or treatment of cobalamin deficiency. *Mol Nutr Food Res.* 2015;59:1364–1372.
115. Huemer M, Diodato D, Schwahn B, et al. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency. *J Inher Metab Dis.* 2017;40:21–48.
116. Fetteschoss V, Burda P, Sagne C, et al. Clinical or ATPase domain mutations in ABCD4 disrupt the interaction between the vitamin B12-trafficking proteins ABCD4 and LMBD1. *J Biol Chem.* 2017;292:11980–11991.
117. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, et al. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;57:389–399.
118. Naseri M, Sarvari G-R, Esmaeeli M, et al. High doses of oral folate and sublingual vitamin B12 in dialysis patients with hyperhomocysteinemia. *J Renal Inj Prev.* 2016;5:134–139.
119. Guest J, Bilgin A, Hokin B, et al. Novel relationships between B12, folate and markers of inflammation, oxidative stress and NAD(H) levels, systemically and in the CNS of a healthy human cohort. *Nutr Neurosci.* 2015;18:355–364.
120. Jang WS, Kim J, Baek J, et al. Clinical course of COVID-19 patients treated with ECMO: a multicenter study in Daegu, South Korea. *Hear Lung.* 2021;50:21–27.
121. van de Lagemat EE, de Groot L, van den Heuvel EGHM. Vitamin B12 in relation to oxidative stress: a systematic review. *Nutrients.* 2019;11:482.
122. Siddiqua TJ, Ahmad SM, Ahsan KB, et al. Vitamin B12 supplementation during pregnancy and postpartum improves B12 status of both mothers and infants but vaccine response in mothers only: a randomized clinical trial in Bangladesh. *Eur J Nutr.* 2016;55:281–293.
123. McMillan DC, Maguire D, Talwar D. Relationship between nutritional status and the systemic inflammatory response: micronutrients. *Proc Nutr Soc.* 2019;78:56–67.



*Роль витамина В<sub>12</sub> при вирусных инфекциях: сравнительный обзор его взаимоотношений с системой мышцы-кишечник-головной мозг и значение при инфекции SARS-CoV-2*

124. Dai W, Zhang B, Jiang XM, et al. Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. *Science*. 2020;368: 1331–1335.
125. Narayanan N, Nair DT. Vitamin B12 may inhibit RNA-dependent-RNA polymerase activity of nsp12 from the SARS-CoV-2 virus. *IUBMB Life*. 2020;72:2112–2120.
126. Narayanan N, Nair DT. Ritonavir may inhibit exoribonuclease activity of nsp14 from the SARS-CoV-2 virus and potentiate the activity of chain terminating drugs. *Int J Biol Macromol*. 2021;168:272–278.
127. Kaur H, Sarma P, Bhattacharyya A, et al. Folic acid as placebo in controlled clinical trials of hydroxychloroquine prophylaxis in COVID-19: is it scientifically justifiable? *Med Hypotheses*. 2021;149:110539.
128. Li T, Yu B, Liu Z, et al. Homocysteine directly interacts and activates the angiotensin II type I receptor to aggravate vascular injury. *Nat Commun*. 2018;9:11.
129. Singh Y, Gupta G, Kazmi I, et al. SARS CoV-2 aggravates cellular metabolism mediated complications in COVID-19 infection. *Dermatol Ther*. 2020;33:11–13.
130. Wolffenbuttel BHR, Heiner-Fokkema MR, Green R, et al. Relationship between serum B12 concentrations and mortality: experience in NHANES. *BMC Med*. 2020;18:307.
131. Ersoz A, Yilmaz TE. The association between micronutrient and hemogram values and prognostic factors in COVID-19 patients: a single-center experience from Turkey. *Int J Clin Pract*. 2021;75:e14078.
132. Sviri S, Khalaila R, Daher S, et al. Increased vitamin B12 levels are associated with mortality in critically ill medical patients. *Clin Nutr*. 2012;31:53–59.
133. Cappello S, Cereda E, Rondanelli M, et al. Elevated plasma vitamin B12 concentrations are independent predictors of in-hospital mortality in adult patients at nutritional risk. *Nutrients*. 2016;9:1.
134. Flores-Guerrero JL, Minovic I, Groothof D, et al. Association of plasma concentration of vitamin B12 with all-cause mortality in the general population in the Netherlands. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e1919274.
135. Andre's E, Serraj K, Zhu J, et al. The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice. *QJM*. 2013;106:505–515.
136. Hinkel J, Schmitt J, Wurm M, et al. Elevated plasma vitamin B12 in patients with hepatic glyco-gen storage diseases. *J ClinMed*. 2020;9:2326.
137. Arendt JFH, Sørensen HT, Horsfall LJ, et al. Elevated vitamin B12 levels and cancer risk in UK primary care: a thin database cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019;28:814–821.
138. Dalbeni A, Bevilacqua M, Teani I, et al. Excessive vitamin B12 and poor outcome in COVID-19 pneumonia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31:774–775.
139. Tinelli CD, Pino A, Ficulle E, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor and potential nutraceutical target for certain pathologies. *Front Nutr*. 2019;6:1–13.
140. Nehme J, Borghesan M, Mackedenski S, et al. Cellular senescence as a potential mediator of COVID-19 severity in the elderly. *Aging Cell*. 2020;19:e13237.
141. Wheatley C. A scarlet pimpernel for the resolution of inflammation? The role of supra-therapeutic doses of cobalamin, in the treatment of systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis, severe sepsis, and septic or traumatic shock. *Med Hypotheses*. 2006;67:124–142.
142. Surendran S, Adaikalakoteswari A, Saravanan P, et al. An update on vitamin B12-related gene polymorphisms and B12 status. *Genes Nutr*. 2018;13:2.
143. Zafer MM, El-Mahallawy HA, Ashour HM. Severe COVID-19 and sepsis: immune pathogenesis and laboratory markers. *Microorganisms*. 2021;9:159.
144. Chen R, Huang Y, Quan J, et al. HMGB1 as a potential biomarker and therapeutic target for severe COVID-19. *Heliyon* 2020;6:e05672.

# V<sub>12</sub> АНКЕРМАНН

Простая и эффективная рекомендация  
при дефиците витамина V<sub>12</sub>



Новинка  
1000 мкг



Легко  
принимать



Удобно  
1 раз в день



Выбор  
пациентов



Единственный  
в России\*

RU.B12.21.04

Краткая характеристика лекарственного препарата V<sub>12</sub> Анкерманн, 1 мг, таблетки, покрытые оболочкой / Действующее вещество: цианокобаламин  
Показания к применению: Препарат V<sub>12</sub> Анкерманн показан к применению у взрослых для лечения дефицита витамина V<sub>12</sub>: при его недостаточном поступлении с пищей, длительном нарушении сбалансированности питания (например, при строгой вегетарианской диете); при нарушении его всасывания вследствие синдрома мальабсорбции (вследствие недостаточной выработки внутреннего фактора), атрофии слизистой желудочно-кишечного тракта, применения некоторых лекарственных препаратов (например, ингибиторов протонной помпы, блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, метформина), при заболеваниях терминального отдела подвздошной кишки (например, целиакии), синдроме слепой кишки, после гастрэктомии или операции шунтирования желудка; при гиперхромной мегалобластной макроцитарной анемии, пернициозной анемии, а также других формах макроцитарной анемии. Режим дозирования и способ применения: Взрослые. По 1 таблетке (1 мг цианокобаламина) в день. При тяжелых гематологических и неврологических симптомах лечение рекомендуется начинать с парентерального введения витамина V<sub>12</sub> до нормализации его уровня в крови. В случае хорошей переносимости продолжительность лечения не ограничена. Терапевтический эффект препарата должен подтверждаться регулярными обследованиями. Таблетки принимают внутрь, заливая небольшим количеством воды, не разжевывая, предпочтительно утром натощак. Противопоказания: гиперчувствительность к цианокобаламину или к любому из вспомогательных веществ; нарушение зрения, вызванное курением или употреблением алкоголя (табачно-алкогольная амблиопия), или воспаление зрительного нерва (ретробульбарный неврит) вследствие пернициозной анемии; дегенерация зрительного нерва; состояние, требующее детоксикации цианида (в этом случае следует принимать другие производные кобаламина). Особые указания и меры предосторожности: необходим контроль эффективности пероральной терапии. У пациентов с почечной недостаточностью регулярно определять концентрацию витамина V<sub>12</sub> в сыворотке крови и корректировать режим лечения. Следует соблюдать осторожность у пациентов с сопутствующим недостатком фолиевой кислоты. Препарат V<sub>12</sub> Анкерманн содержит лактозу (в виде моногидрата) и сахарозу. Данная дозировка цианокобаламина (1 мг) не предназначена для применения в период беременности и лактации. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: см. общую характеристику лекарственного препарата. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Препарат V<sub>12</sub> Анкерманн не влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Нежелательные реакции. Нечасто: тяжелые реакции гиперчувствительности, которые могут проявляться в виде крапивницы, сыпи или зуда на больших участках тела. Частота неизвестна: угридная сыпь на коже; лихорадка (см. общую характеристику лекарственного препарата). Передозировка. Витамин B12 имеет широкий терапевтический диапазон. Симптомы отравления или передозировки неизвестны. При случайной передозировке при необходимости следует проводить симптоматическое лечение. Фармакологические свойства. Фармакотерапевтическая группа: антианемические препараты, витамин B12 (цианокобаламин и его аналоги). Код АТХ: B03BA01. В организме человека витамин B12 не синтезируется и поступает только с пищей. Витамин B12 всасывается, в основном, в тонкой кишке. Известны два механизма всасывания: активный, при котором витамин B12 связывается с внутренним фактором, после чего происходит всасывание, и пассивный путь, обеспечивающий всасывание высоких доз перорально принимаемого витамина B12 в случае недостатка внутреннего фактора. При приеме высоких доз (1 мг/день и более) всасывание в достаточном количестве происходит даже у пациентов с отсутствием внутреннего фактора. С увеличением дозы повышается общее количество всасываемого витамина B12 в абсолютном выражении. Витамин B12 выводится преимущественно с желчью, и до 1 мкг реабсорбируется энтерогапатическим путем. Если из-за применения высоких доз, в особенности после парентерального введения, поступление витамина B12 превышает способность организма к его накоплению, его избыток выводится с мочой. Признаки дефицита. Гематологическим проявлением недостаточности является мегалобластная анемия. Неврологическая манифестация недостаточности витамина B12 – расстройство периферической и центральной нервной системы. Ранними признаками дефицита могут быть специфические симптомы, например слабость, бледность, парестезии рук и ног, нарушения походки, снижение физической силы. Срок годности: 3 года. Хранить при температуре не выше 25 °С. Перед применением необходимо ознакомиться с общей характеристикой лекарственного препарата! С полной характеристикой лекарственного препарата можно ознакомиться на сайте [www.woerwagpharma.ru](http://www.woerwagpharma.ru)

\* V<sub>12</sub> Анкерманн – единственный в России лекарственный препарат с дозировкой витамина V<sub>12</sub> 1000 мкг в таблетках

1. Bolaman Z. et al. Clin Ther. 2003; 25: 3124-3134. 2. Andres et al. 2018; Austin J Nutr Metab – Volume 5 2 Issue 2 – 2018.

3. Metaxas et al. Swiss Med Wkly 2017; 147: w14421. 4. Kwong et al. BMC Fam Pract 2005 Feb 21; 6(1).

V<sub>12</sub> Анкерманн РУ ЛП-Н (000075) - (ПГ-РУ).

Организация, принимающая претензии потребителей: Представительство фирмы «Верваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ»  
117587, РФ, г. Москва, Варшавское шоссе, д. 125Ж, корп. 6. Тел.: +7 (495) 382-85-56, факс +7 (495) 382-28-01  
Дистрибьютор в РФ: ООО «Верваг Фарма» 121170, РФ, г. Москва, ул. Поклонная, д. 3, корп. 4. Тел.: +7 (495) 727-00-70  
[www.woerwagpharma.ru](http://www.woerwagpharma.ru)



# Парацетамол. Новое об известном лекарстве

**А. Б. Данилов**, д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней, ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва

**А. М. Ткачев**, врач-невролог, Клиника Ткачева ООО «ТММ-Клиник», г. Волгоград

## ВВЕДЕНИЕ

Острая и хроническая боль — социальное и финансовое бремя современного общества. Национальный бюджет США ежегодно выделяет 650 млрд долларов на лечение и выплату компенсаций пациентам с болевым синдромом различной этиологии. Согласно недавно опубликованному Национальным институтом здравоохранения (NIH) информационному бюллетеню, проблема боли затрагивает больше американцев, чем суммарно диабет, сердечно-сосудистые заболевания и онкология [1]. В настоящее время ведутся исследования в направлении разработки инновационных лекарственных средств для терапии болевого синдрома и, возможно, в ближайшее десятилетие будут синтезированы новые молекулы. Но в реальной клинической практике мы по-прежнему обращаемся к хорошо известным и проверенным временем препаратам. Парацетамол (ацетоминофен) — безусловный лидер в этой категории лекарственных средств.

Парацетамол является наиболее часто используемым обезболивающим ненаркотическим лекарственным средством [2–4]. Из-за его низкой стоимости и доступности без рецепта он активно используется пациентами для самолечения [5]. ВОЗ включила парацетамол в список основных лекарственных средств, которые позиционируются как «наиболее эффективные, безопасные и экономичные лекарства для приоритетных состояний» [6]. Жаропонижающие свойства парацетамола также высоко ценятся, а многогранность механизма действия и терапевтических эффектов определяют широкий спектр применения при различных заболеваниях [7].

Парацетамол используется в клинической практике уже более полувека, но механизмы его действия остаются до конца не выясненными [8].

## ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ

Парацетамолу уже более 100 лет — он был синтезирован Х. Н. Морсом в 1877 г. [9]. Парацетамол является активным метаболитом фенаcetина, но, в отличие от фенаcetина, не обладает канцерогенностью. Первые результаты клинической эффективности

парацетамола были опубликованы в 1893 г. немецким врачом Фон Мерингом [10], который отметил, что на фоне применения препарата возможно повышение уровня метгемоглобина в крови, что могло привести к опасной гипоксии тканей. Из-за этого серьезного побочного эффекта и доступности другого препарата, а именно, аспирина (с 1899 г.), парацетамол не получил большого распространения. Ситуация изменилась в 1946 г., когда Б. Броди и Д. Аксельрод доказали, что парацетамол не оказывает никакого токсического воздействия [11–13].

Парацетамол впервые стал доступен в США в 1953 г. в качестве более безопасного лекарственного средства, по сравнению с аспирином, для детей и пациентов с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки. В 1955 г. компанией McNeil Laboratories начались продажи парацетамола под одной из самых известных в США торговых марок «Тайленол» как болеутоляющего и жаропонижающего препарата для детей [14].

В 1963 г. парацетамол под торговым наименованием «Панадол» был включен в британскую фармакопею и приобрел заслуженную популярность как болеутоляющее средство с благоприятным профилем безопасности и сочетаемостью с другими лекарственными средствами [15]. В 80-е годы прошлого века в Соединенном Королевстве парацетамол продавался без рецепта чаще, чем аспирин [16]. В 2014 г. в Великобритании было продано более 200 млн упаковок парацетамола [17].

В настоящее время парацетамол является одним из наиболее часто применяемых лекарств в мире и присутствует в большинстве домашних аптек для лечения острых и хронических болевых состояний. В отличие от нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), он безопасен для пациентов с язвой желудка и бронхиальной астмой, беременных женщин, кормящих матерей и детей [18, 19].

## МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

Парацетамол — анальгетик и антипиретик из группы анилидов. Несмотря на то, что он исполь-

зается в клинической практике более века, точный механизм или механизмы его действия остаются загадкой [20].

Начало действия парацетамола — через 15–30 мин *per os*; через 5–10 мин *в/в* (обезболивание), через 30 мин *в/в* (антипиретический эффект). Время достижения пиковой концентрации в плазме — 20 минут (натощак), 15 мин при *в/в* введении (это синхронно с окончанием 15 минуты инфузии). Период полувыведения из плазмы 1,25–3 ч. Препарат проникает через гематоэнцефалический барьер. Менее 1 % от принятой кормящей матерью дозы парацетамола проникает в грудное молоко [21].

Элиминация в основном происходит в печени, где большая часть препарата подвергается конъюгации, катализируемой различными трансферазами, а затем выводится с мочой. Недавно было показано, что парацетамол после деацетилирования в его первичный амин (4-аминофенол) конъюгируется с арахидоновой кислотой под действием амидгидролазы жирных кислот в головном и спинном мозге с образованием множества биологически активных молекул [22, 23].

Известно, что у человека парацетамол метаболизируется в печени в *p*-аминофенол, а затем превращается в активный метаболит *N*- (4-гидроксифенил) — арахидонамид (AM404) с помощью гидролазы амидов жирных кислот (FAAH) и в гепатотоксичный *N*-ацетил-*p*-бензохинонимина (NAPQI) посредством ферментов цитохрома P450 (CYP). Хотя это преобразование обычно происходит в печени, недавнее исследование показало, что парацетамол может превращаться в метаболит AM404 в центральной нервной системе (ЦНС) [23–26].

В течение десятилетий считалось, что парацетамол ингибирует синтез провоспалительного простагландина (ПГ) посредством ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Однако современные исследования демонстрируют его низкое ингибирующее действие как на ЦОГ-1, так и на ЦОГ-2, хотя его клиническая эффективность высока и связана с выраженным жаропонижающим и обезболивающим эффектом по сравнению с другими препаратами [27, 28].

Это утверждение согласуется с профилем безопасности парацетамола, который не обладает побочными эффектами, которые обычно связаны с ингибированием ЦОГ-1, неблагоприятным для желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), активацию тромбоцитов и др., а также с ЦОГ-2, неблагоприятным для сердечно-сосудистой, почечной и др. функций [29, 30].

Одним из объяснений преимуществ парацетамола по сравнению с НПВП является тот факт, что он может действовать как ингибитор ЦНС — ЦОГ, тог-

да как другие ингибиторы ЦОГ действуют как центрально, так и периферически. Поэтому парацетамол препятствует пероксидазной активности ЦОГ-2. Это взаимодействие ярко выражено, когда в клеточной среде мало арахидоновой кислоты и перекисей, и может отражать «центральные» эффекты, когда экспрессируемая ЦОГ-2 на уровне позвоночника играет основную роль в иницировании центрального обезболивания [31, 32]. И именно поэтому он проявляет меньшую активность в очагах периферического воспаления в тканях (где перекиси и арахидоновая кислота имеют высокую концентрацию).

Graham G.G. и соавт. признают, что парацетамол оказывает незначительное действие на ЦОГ-1 и ЦОГ-2 *in vitro*, но постулируют, что *in vivo* парацетамол блокирует биологические эффекты ПГ в интактных клетках напрямую, уменьшая концентрацию арахидоновой кислоты. Действие парацетамола на синтез ПГ может быть реализовано посредством модуляции стимулирующего действия провоспалительных цитокинов [33].

Другие исследователи предполагают, что парацетамол является специфическим и уникальным ингибитором ЦОГ-3 [34]. Предполагается, что ЦОГ-3 играет роль в более поздних фазах воспалительного процесса посредством модуляции синтеза эндогенных противовоспалительных медиаторов [35, 36].

Парацетамол влияет на центральную нейротрансмиссию боли: в частности, он метаболизируется до аминофенола, который проникает через ГЭБ и метаболизируется до *N*-арахидоноиламинофенола (AM404), который представляет собой соединение с множеством потенциальных анальгетических свойств, включая блокировку нейронального поглощения анандамида и нейрональных натриевых каналов [23, 37–39].

AM404 также является мощным ингибитором активации Т-клеток и ингибирует транскрипцию гена TNF и синтез белка, тем самым регулируя активацию нескольких факторов транскрипции, включая ядерный фактор каппа В (NF-κB) [40]. AM404, в основном действует как на головной, так и на спинной мозг через рецепторы ЦОГ, анандамида, опиоидов и 5-HT<sub>3</sub>, ваниллоидных 1 рецепторов TRPV1, каннабиноидных 1 (CB1) рецепторов [41–44].

Известно, что рецепторы TRPV1 в головном мозге важны для модуляции боли. Например, каннабидиол — основной, не вызывающий привыкания, компонент каннабиса, вызывает анальгезию за счет активации рецептора TRPV1 в ядре дорсального шва [45], а дипирон, жаропонижающий и неопиоидный анальгетик, вызывает обезболивание путем воздействия на рецепторы TRPV1 и CB1 в ростральном вентромедиальном мозговом веществе [46]. Поэтому

в настоящее время считается, что AM404 действует на рецептор TRPV1 в головном мозге и вызывает обезболивание. Более того, интрацеребровентрикулярная инъекция AM404 вызывала обезболивание в формалиновом тесте [44]. Следовательно, эти рецепторы TRPV1 и CB1 считаются основными медиаторами анальгезии, вызванной парацетамолом. Они также являются причиной того, что он проявляет «центральный» эффект в течение длительного времени [41, 47], а внутрибрюшинные инъекции парацетамола и интратекальные инъекции AM404 вызывают обезболивание при термической стимуляции путем зарегистрированных возбуждающих постсинаптических токов SG нейронов в заднем роге спинного мозга [41].

Считается, что холинергические, норадренергические, опиоидные и серотонинергические (5-НТ) механизмы вовлечены в комплекс «центральных», спинномозговых и супраспинальных действий парацетамола [48]. У экспериментальных животных блокада нейротрансмиссии 5-НТ путем нейротоксического поражения нисходящих путей 5-НТ, ингибирования синтеза 5-НТ или антагонизма рецепторов 5-гидрокситриптамина 3 (5-НТ3) снижает антиноцицептивное действие парацетамола [48].

Кроме того, ацетаминофен значительно увеличивает содержание серотонина в области моста и коры головного мозга [49]. Также сообщается, что рецептор серотонина имеет несколько подтипов, а анальгезия, вызванная ацетаминофеном, подавлялась интратекальной или внутривенной инъекцией тропisetрона, антагониста рецептора 5-НТ3 [49, 50].

Также известно, что рецепторы TRPV1 и CB1 в изобии присутствуют в спинном мозге (в заднем роге), и AM404 снижает иммунореактивность спинного мозга, индуцированную безвредной стимуляцией на животной модели нейропатической или воспалительной боли, и эти ответы ингибируются антагонистами рецепторов TRPV1 или CB1 [51, 52].

Относительно недавно был открыт новый обезболивающий механизм парацетамола при поведенческих измерениях *in vivo* и *in vitro* на крысах, где его метаболит AM404 напрямую вызывает анальгезию через рецепторы TRPV1 спинного мозга [53].

Спинальное введение крысам NMDA, AMPA, или субстанции P показало, что обезболивающий эффект парацетамола связан с ингибированием образования NO, а потенциальные механизмы для этого могут включать NMDA и SP [54].

Анальгетический эффект парацетамола включает активацию эндогенных опиоидных путей, которые приводят к обезболивающему спинально-супраспинальному самосинергизму [55], и анальгетические эффекты, вызванные интратекальной инъекцией

или интрацеребровентрикулярной инъекцией парацетамола, ослабляются антагонистами мю-, дельта- и каппа-опиоидных рецепторов [56]. Налоксон и налтрексон, два антагониста мю-опиоидных рецепторов, уменьшают или отменяют анальгезию парацетамол на различных моделях боли у животных [57, 58].

Используя зависимый от уровня оксигенации крови сигнал функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ), Pickering G. и соавт. измеряли реакцию мозгового кровотока на тепловой стимул от умеренной до сильной интенсивности (то есть по числовой шкале оценки боли (NRS) 6/10) у здоровых добровольцев, получавших плацебо или парацетамол в рандомизированных двойных слепых перекрестных сессиях. По сравнению с сеансами плацебо, на сеансах с парацетамолом, вызванное болью увеличение церебрального кровотока, было значительно ослаблено в префронтальной коре, островке, таламусе, передней поясной извилине и периакведуктальном сером веществе [59]. Полученные данные свидетельствуют о том, что парацетамол отрицательно модулирует восходящую спинально-таламическую проекцию в надспинальные области коры [59, 60].

Исследования показали, что физическая боль (например, вызванная травмой) и социальная боль (например, вызванная социальным отвержением) модулируются одними и теми же биологическими системами. Как показали исследования, парацетамол, который обычно используется для облегчения физической боли посредством нейрхимических путей, может оказывать социальное болеутоляющее действие, усиливая благотворное состояние прощения, которое уменьшает социальную боль посредством психологического воздействия. Парацетамол снижал уровень социальной боли у участников двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, но только у тех, кто демонстрировал высокий уровень прощения (т. е. уменьшение социальной боли на 18,5 % в течение 20 дней) [61].

Функциональная МРТ для измерения мозговой активности участников показала, что парацетамол снижает нейронные реакции на социальное неприятие в областях мозга, ранее связанных с дистрессом, вызванным социальной болью и аффективным компонентом физической боли (дорсальная передняя поясная кора, передняя часть островка). Таким образом, парацетамол снижает поведенческие и нервные реакции, связанные с болью социального отвержения, демонстрируя существенное родство между социальной и физической болью [62].

В исследовании Pickering G. и соавт. было показано, что парацетамол положительно влияет на познавательные процессы в области принятия решений

и рабочей памяти [63]. Когнитивные способности были измерены у 40 здоровых добровольцев с интервалом в 1 неделю с помощью набора когнитивных тестов до и после случайного перорального приема плацебо или 2 г парацетамола. Лечение парацетамолом улучшило задачи сбора информации, пространственного планирования и рабочей памяти [60]. Результаты исследования подтвердили клинически значимое воздействие парацетамола на ЦНС и положительное влияние на познавательные способности [60], что может быть принято во внимание в практике лечения больных с когнитивным дефицитом и болевым синдромом.

Есть все основания предполагать, что анальгетический эффект ацетаминофена зависит от синергизма между некоторыми или всеми описанными выше механизмами [63].

### БЕЗОПАСНОСТЬ ПАРАЦЕТАМОЛА

Традиционно считается, что парацетамол является относительно безопасным препаратом, и это одна из причин, по которым его рекомендуют в качестве первого шага по болевой лестнице Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), а также в качестве препарата первого выбора в (меж) национальных клинических руководствах по лечению болей в спине [64].

В недавней обзорной статье обобщены побочные эффекты парацетамола при длительном приеме высоких доз [65]. Описан возможный повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений (при регулярных дозах > 2–3 г в день) и незначительное повышение систолического артериального давления (4 мм рт. ст.), но эти данные нуждаются в дополнительном подтверждении, в том числе, в рандомизированных клинических исследованиях.

При использовании в сочетании с опиоидами для купирования послеоперационной боли ацетаминофен внутривенно оказывает «опиоидсберегающий» эффект и улучшает общую анальгезию [66]. В обзоре 8 когортных исследований Roberts и соавт. сообщают о повышенном риске побочных эффектов парацетамола со стороны сердечно-сосудистой системы, ЖКТ и выделительной системы (почки) [67]. В терапевтических дозировках парацетамол не токсичен, однако осознанный или случайный прием высоких доз препарата способен приводить к тяжелому поражению печени по типу центрлобулярного гепатонекроза [68].

В терапевтических дозах парацетамол метаболизируется в печени путем глюкуронизации (50–60 %) и сульфирования (25–30 %) и производит лишь небольшое количество токсичного метаболита NAPQI, который обезвреживается конъюгацией глутатио-

на. При передозировке парацетамола или при низкой доступности сульфата и/или активности сульфотрансфераз NAPQI образуется в избытке. Он связывается с митохондриальными белками, образуя цитотоксические соединения, что приводит к дисфункции митохондрий и тяжелому гепатоцеллюлярному некрозу. Вслед за прямым гепатотоксическим действием NAPQI воспалительная реакция и другие критические события способствуют эволюции в сторону регенерации или необратимого повреждения печени [69–72].

Применение парацетамола по показаниям и в дозах, соответствующих инструкции, является достаточно безопасным.

### ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАРАЦЕТАМОЛА

#### Парацетамол в лечении головной боли

Парацетамол рекомендуется для лечения мигрени большинством национальных и международных объединений, включая Американское общество головной боли, Американскую академию семейных врачей и др. [73–75]. Европейская федерация неврологических обществ поддерживает парацетамол в качестве терапии первой линии с высокой степенью доказательности (уровень А) при головной боли напряжения (ГБН) [76].

Совместное заявление немецких, австрийских и швейцарских обществ головной боли и Немецкого общества неврологии рекомендует использовать парацетамол в сочетании с кофеином в качестве одного из нескольких видов лечения первой линии для терапии ГБН или мигрени [77]. При лечении острой мигрени он значительно превосходит плацебо, при этом 39 % пациентов испытывают облегчение и уменьшение боли в первый час по сравнению с 20 % в контрольной группе [78]. В обзоре 23 исследований больных с ГБН (2016) парацетамол в дозе 1000 мг показал преимущество в отношении анальгезии в течение двух часов у людей с частыми эпизодическими ГБН средней или сильной интенсивности [79].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором сравнивали пероральный ацетаминофен в дозе 1000 мг с идентичным плацебо при лечении одного острого приступа мигрени, ацетаминофен оказался высокоэффективным для купирования приступа у пациентов с фото- и фонофобией в популяционной выборке лиц с мигренью. Препарат также имел отличный профиль безопасности [80]. Доказано, что пероральный прием 1000 мг парацетамола приводит к умеренному, но статистически значимому уменьшению эпизодической ГБН у взрослых [81].

## Парацетамол при боли в спине

Согласно большинству клинических рекомендаций по лечению неспецифической боли в нижней части спины, первоочередная помощь должна состоять из уверенности в благоприятном прогнозе, рекомендаций вести активный образ жизни и избегать постельного режима, а также назначения простого обезболивающего препарата во временной дозе в остром периоде — например, 1000 мг парацетамола 4 раза в сутки [82]. Клинические рекомендации по лечению болей в спине Голландского колледжа врачей общей практики также рекомендуют парацетамол в качестве препарата первого выбора (при острой и умеренной боли), а затем уже следует назначение НПВП в качестве второй линии [82, 83].

Предпочтение парацетамола в качестве анальгетика первого выбора основано не на доказательствах его эффективности у пациентов с болью в спине, а на его лучшем профиле безопасности по сравнению с НПВП и другими анальгетиками. До недавнего времени не было доступного плацебо-контролируемого исследования, оценивающего эффект парацетамола у пациентов с болью в спине. Но, несмотря на это, многие национальные клинические руководства содержат рекомендации относительно использования парацетамола для лечения боли в спине. В течение десятилетий парацетамол был бесспорным анальгетиком первого выбора из безрецептурных препаратов при этой распространенной патологии [84–87].

Morlionet и соавт. рекомендуют парацетамол в качестве терапии первой линии при боли в спине у пациентов пожилого возраста или с сопутствующими заболеваниями ЖКТ, сердечно-сосудистой системы или почек [88]. Кохрановский обзор (2016) по парацетамолу при болях в спине обобщил имеющиеся данные об эффективности. Мета-анализ включал только плацебо-контролируемые исследования, из которых основными были три: Williams и соавт. (2014, Австралия), Nadler и соавт. (2002, США), Wetzel и соавт. (Австрия, 2014) [90–93]. Основной вывод — эффективность парацетамола у пациентов с болью в спине сопоставима с плацебо.

Существует еще одно недавнее значимое австралийское исследование, которое можно выделить по его влиянию на рекомендации в клинических руководствах и на клиническую практику. Это так называемое RACE-исследование было опубликовано в 2014 г. в *Lancet* [94]. До этой публикации не было достоверных данных об эффективности парацетамола при острой боли в спине, несмотря на то, что парацетамол рекомендовался в большин-

стве (меж) национальных клинических руководств по лечению боли в спине в качестве предпочтительного обезболивающего первого ряда [95]. Австралийские исследователи не выявили различий в клинических исходах между парацетамолом и плацебо у пациентов с острой болью в спине. В этом крупном клиническом исследовании 1652 пациента с острой болью в спине были рандомизированы для (1) приема парацетамола в обычных дозах, (2) приема парацетамола по мере необходимости или (3) плацебо. Ни по первичному результату (время до выздоровления), ни по какому-либо вторичному результату, такому как интенсивность боли в спине, инвалидность, изменение симптомов, не было обнаружено различий в результатах между тремя исследуемыми группами [94].

## Парацетамол в лечении суставной боли

В ключевом и часто цитируемом исследовании 1983 г. Amadio P.Jr. и Cummings D.M. показали, что парацетамол превосходит плацебо у пациентов с остеоартритом (ОА). Хотя в это перекрестное исследование было включено только 25 пациентов, его дизайн послужил основой для последующих работ в этом направлении, и поэтому в более поздних исследованиях часто сравнивают ацетаминофен непосредственно с НПВП без включения группы плацебо [96, 97].

В систематическом обзоре рекомендаций и руководств по лечению боли при ОА Американской ассоциации воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата, парацетамол был признан препаратом первой линии во всех руководствах [98]. Американский колледж ревматологии рекомендует парацетамол в качестве одного из нескольких вариантов лечения людей с болью при артритах в области тазобедренного или коленного суставов, суставов руки, которая не улучшается при физической нагрузке и потере веса [99].

Однако обзор 2015 г. показал, что парацетамол обеспечивает лишь небольшой клинический эффект при ОА [100]. При рассмотрении компромисса между пользой и вредом от НПВП и парацетамола, данных недостаточно, чтобы сделать вывод — является ли один лучше другого для лечения ревматоидного артрита. Но пациенты с ревматоидным артритом и авторы исследования отдали большее предпочтение НПВП, а не парацетамолу [101, 102].

Рекомендации ASAS-EULAR от 2016 г. включают парацетамол для назначения пациентам с аксиальным спондилоартритом, аутоиммунным заболеванием позвоночника, а также при неэффективности лечения, противопоказаниям или плохой переносимости препаратов первого ряда [103].

### Парацетамол при различных болевых синдромах

В качественном обзоре рандомизированных клинических исследований (РКИ), сравнивающих парацетамол с НПВП, Hyllested и соавт. обнаружили, что, хотя, парацетамол был менее эффективен, чем НПВП в стоматологической хирургии, он был в равной степени с НПВП эффективен в хирургической и ортопедической хирургии; кроме того, парацетамол усиливал анальгезию при добавлении к НПВП, по сравнению с одними НПВП [65]. Авторы пришли к выводу, что парацетамол является жизнеспособной альтернативой НПВП из-за низкой частоты побочных эффектов, и он должен быть предпочтительным обезболивающим у пациентов с высоким риском побочных эффектов [104].

В последнее время в новых опубликованных исследованиях сообщается о значительной эффективности парацетамола при боли после артропластики [105], о меньшей эффективности парацетамола, чем ибупрофена, для лечения боли после ламинэктомии [106], об опиоидсберегающих эффектах парацетамола в отделении неотложной помощи [107], о рекомендации по применению парацетамола при стенозе поясничного отдела позвоночника с нейрогенной хромотой [108], а также о рекомендациях о пользе парацетамола при боли после кесарева сечения [109] и мигрени [110].

В крупных проспективных и ретроспективных исследованиях сообщается, что внутривенное введение ацетаминофена хорошо переносится и приводит к значительному снижению послеоперационного потребления морфина и интенсивности боли после различных хирургических вмешательств, включая ортопедические [111–114], стоматологические [115], абдоминальные, лапароскопические [117], постбариатрические [118], кесарево сечение и гистерэктомия [119–123], кардиохирургические [124], хирургия рака головы и шеи [125]. Внутривенное введение ацетаминофена снижает вероятность повторной госпитализации через 30 дней после артроскопии коленного сустава [126].

В исследованиях сравнения с НПВП парацетамол не уступал диклофенаку или индометацину в лечении острой посттравматической скелетно-мышечной боли [127–129].

Доказательства высокого или среднего уровня, свидетельствующие о том, что парацетамол (обычно в дозе 1000 мг 4 раза в день) превосходит плацебо в облегчении боли, на сегодняшний день доступны только для четырех нозологий — ОА коленного и тазобедренного суставов, краниотомии, ГБН и боли в промежности [130].

Терапевтическая эффективность была умеренной, особенно у пациентов с ОА коленного или тазобедренного суставов и ГБН. Частота нежелательных явлений — аналогична для парацетамола и плацебо, и только у пациентов с болями в позвоночнике или ОА на фоне приема парацетамола были зарегистрированы временные повышенные уровни ферментов печени в крови (в три раза превышающие нормальный предел) [131–134].

Интересно обратить внимание на следующий факт: парацетамол обычно назначается в качестве терапии первой линии болевых синдромов у пациентов с деменцией [135–138]. В обсервационных исследованиях парацетамол уменьшал боль и поведенческие симптомы, что позволило снизить потребление психотропных препаратов у пациентов с деменцией; в ряде РКИ парацетамол улучшал социальную вовлеченность, но не влиял на поведенческие симптомы [137]. Эти преимущества были подтверждены в РКИ с участием пациентов домов престарелых с деменцией легкой и средней степени тяжести — на фоне лечения боли парацетамолом улучшилась повседневная жизнь участников исследования [138].

### Комбинированные анальгетики

Парацетамол содержится более чем в 500 препаратах, отпускаемых как по рецепту, так и без рецепта в США [139]. Комбинированные лекарственные формы содержат парацетамол в сочетании с ацетилсалициловой кислотой, анальгином, кодеином, кофеином и другими препаратами.

**Солпадеин Фаст** — комбинированный анальгетик-антипиретик, содержащий 2 активных ингредиента [141–144]:

- *Парацетамол (500 мг) оказывает жаропонижающее и анальгезирующее действие*
- *Кофеин (65 мг) обладает общетонизирующим эффектом, уменьшает сонливость и чувство усталости, повышает умственную и физическую работоспособность, увеличивает частоту сердечных сокращений, повышает артериальное давление при артериальной гипотензии, усиливает обезболивающее действие парацетамола и сокращает время наступления обезболивающего эффекта*

Препарат представлен на рынке РФ в двух формах: в виде таблеток растворимых и таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Растворимая форма препарата Солпадеин Фаст содержит натрия гидрокарбонат, что согласно данным клинических исследований, способствует более быстрому всасыванию парацетамола и кофеина в течение первых 60 минут (снижение  $T_{\max}$  и увеличение  $AUC_{0-10ч}$ ) по сравнению с таблетками, покрытыми пленочной оболочкой [143].



Солпадеин Фаст назначается взрослым и детям старше 12 лет при следующих болевых синдромах:

- головная боль
- зубная боль
- мигрень
- боли в мышцах и суставах, включая боли в пояснице
- невралгия
- ушная боль (оталгия)
- дисменорея
- радикулит и растяжения
- боль в горле

Препарат Солпадеин Фаст также рекомендуется в качестве симптоматического средства для снижения повышенной температуры тела у взрослых и детей старше 12 лет при простудных инфекционно-воспалительных заболеваниях и гриппе, после проведения вакцинации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Парацетамол был и остается одним из самых востребованных и безопасных препаратов, отпускаемых как по рецепту, так и без рецепта. На сегодняшний день его популярность только растет, так как необходимость в эффективном и безопасном обезболивании увеличивается день ото дня на фоне процесса глобального старения населения нашей планеты и в условиях пандемии. Несомненное преимущество парацетамола — благоприятный профиль безопасности по сравнению с различными группами НПВП и опиоидными анальгетиками, что послужило основанием для его включения в Рекомендации по лечению боли экспертными группами многих стран мира. Поиск новых обезболивающих лекарственных средств не прекращается, но пока так и не найдена достойная альтернатива «старому доброму парацетамолу».

## Литература

1. Gaskin DJ, Richard P. The economic costs of pain in the United States. *J Pain*. 2012;13(8):715–724. doi:10.1016/j.jpain.2012.03.009 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. Australian Department of Health. Australian statistics on medicine 2015. Updated 18 Nov 2016. <https://www.pbs.gov.au/info/statistics/asm/asm-2015> (viewed Mar 2021).
3. Moore, R.A.; Moore, N. Paracetamol and pain: The kiloton problem. *Eur. J. Hosp. Pharm.* 2016, 23, 187–188. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
4. Shaheed CA, Ferreira GE, DmitritchenkoA, McLachlan AJ, Richard O Day, Bruno Saragiotto, Christine Lin, Vicki Langendyk, Fiona Stanaway, Jane Latimer, Steven Kamper, Hanan McLachlan, HarbeerAhedi and Christopher G Maher The efficacy and safety of paracetamol for pain relief: an overview of systematic reviews *Med J Aust* 2021; 214 (7): 324–331. || doi: 0.5694/mja2.50992
5. Wastesson JW, Martikainen JE, Zoëga H, et al. Trends in use of paracetamol in the Nordic countries. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018; 123: 301–307.
6. World Health Organization. WHO model list of essential medicines, 21st list. July 2019. <https://www.who.int/publications/i/item/WHOMVPEMPIAU2019.06> (viewed July 2019).
7. Smith H.S. Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. *Pain Phys*. 2009;12:269–280. doi: 10.36076/ppj.2009/12/269. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
8. Howard S Smith. Potential analgesic mechanisms of acetaminophen Affiliations expand. *Pain Physician*. Jan-Feb 2009;12(1):269–80. PMID: 19165309
9. Morse HN. Uebereineuedarstellungsmethode der acetylamidophenole. *BerDtschChemGes* 1878; 11:232–233. — doi:10.1002/cber.18780110151.
10. Von Mering J. Beitragezurkenntniss der antipyretica. *TherapMonatsch* 1983; 7: 577–587.
11. Brodie BB, Axelrod J. The fate of acetanilide in man. *J Pharmacol Exp Ther*. 1948;94(1): 577–587.
12. Brodie BB, Axelrod J. The estimation of acetanilide and its metabolic products, aniline, N-acetyl p-ami-nophenol and p-amini-phenol, free and total conjugated, in biological fluids and tissues. *J Pharmacol Exp Ther*. 1948;94(1): 22–28.
13. Flinn FB, Brodie BB. The effect on the pain threshold of N-acetyl p-aminophenol, a product derived in the body from acetanilide. *J PharmacolExpTher*. 1948;94(1): 76.
14. Sneader, Walter. *Drug Discovery: A History* (неопр.). — Hoboken, N.J.: Wiley, 2005. — С. 439. — ISBN 0471899801
15. Ulderico Freo, Chiara Ruocco, Alessandra Valerio, Irene Scagnol, Enzo Nisoli. Paracetamol: A Review of Guideline Recommendations *J. Clin. Med.* 2021, 10(15), 420; <https://doi.org/10.3390/jcm10153420>
16. McCrae JC, Morrison EE, MacIntyre IM, Dear JW, Webb DJ. Long-term adverse effects of paracetamol — a review. *Br J ClinPharmacol* 2018; 84: 2218–2230.
17. Moore RA, Moore N. Paracetamol and pain: the kiloton problem. *EurJHospPharmSciPract.* 2016; 23(4): 187–188.
18. Leung, L. (2012). From ladder to platform: a new concept for pain management. *J. Prim. Health Care.* 4, 254–258. PubMed Abstract | Google Scholar
19. Roberts, E., Nunes, V. D., Buckner, S., Latchem, S., Constanti, M., Miller, P., et al. (2016). Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann. Rheum. Dis.* 75, 552–559. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206914 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
20. Samir S Ayoub Paracetamol (acetaminophen): A familiar drug with an unexplained mechanism of action *Temperature* Volume 8, 2021 - Issue 4 Pages 351-371
21. Twycross R, Pace V, Mihalyo M, Wilcock A Acetaminophen (Paracetamol) *JPCM THERAPEUTIC REVIEWS* | VOLUME 6, ISSUE 5, P747-755, NOVEMBER 01, 2013
22. Cummings AJ, King ML, Martin BK. A kinetic study of drug elimination: the excretion of paracetamol and its metabolites in man. *Br J Pharmacol Chemother.* 1967;29(2):150–157. doi:10.1111/j.1476-5381.1967.tb01948.x [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Hogestatt ED, Jonsson BA, Ermund A, et al. Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acyl-phenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *J Biol Chem.* 2005;280(36):31405–31412. doi:10.1074/jbc.M501489200 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Woolbright BL, Jaeschke H. Role of the inflammasome in Acetaminophen-induced liver injury and acute liver failure. *J Hepatol.* 2017;66(4):836–848. doi:10.1016/j.jhep.2016.11.017 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. Athersuch TJ, Antoine DJ, Boobis AR, et al. Paracetamol metabolism, hepatotoxicity, biomarkers and therapeutic interventions: a perspective. *Toxicol Res (Camb).* 2018;7(3):347–357. doi:10.1039/c7tx00340d [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. Sharma CV, Long JH, Shah S, et al. First evidence of the conversion of paracetamol to AM404 in human cerebrospinal fluid. *J Pain Res.* 2017;10:2703–2709. doi:10.2147/JPR.S143500 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
27. Prescott LF. Paracetamol: past, present and future. *Am. J. Ther.* 2000; 7: 143—147.
28. Davies NM, Good RL, Roupe KA, Yáñez JA. Cyclooxygenase-3: axiom, dogma, anomaly, enigma or splice error? — not as easy as 1, 2, 3. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 2004; 7 (2): 217—226.
29. Rao P, Knaus EE. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharm Sci.* 2008;11(2):81s–110s. doi:10.18433/J3T886 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
30. Nandakishore R, Yalavarthi PR, Kiran YR, Rajapranathi M. Selective cyclooxygenase inhibitors: current status. *Curr Drug Discov Technol.* 2014;11(2):127–132. doi:10.2174/1570163811666140127123717 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
31. Yaksh TL, Dirig DM, Malmberg AB. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cancer Invest.* 1998;16(7):509–527. doi:10.3109/07357909809011705 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
32. Yaksh TL, Dirig DM, Conway CM, Svensson C, Luo ZD, Isakson PC. The acute antihyperalgesic action of nonsteroidal, anti-inflammatory drugs and release of spinal prostaglandin E2 is mediated by the inhibition of constitutive spinal cyclooxygenase-2 (COX-2) but not COX-1. *J Neurosci.* 2001;21(16):5847–5853. doi:10.1523/JNEUROSCI.21-16-05847.2001 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
33. Graham GG, Scott KF. Mechanisms of action of paracetamol and related analgesics. *Inflammopharmacology* 2003; 11: 401—413.
34. Davies NM, Good RL, Roupe KA, Yáñez JA. Cyclooxygenase-3: axiom, dogma, anomaly, enigma or splice error? — not as easy as 1, 2, 3. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 2004; 7 (2): 217—226.
35. Serhan CN. Lipoxins and aspirin triggered 15 epilipoxin biosynthesis: an update and role in anti-inflammation and proresolution. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2002; 68—69: 433—455.

36. Serhan CN, Hong S, Gronert K et al. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *J. Exp. Med.* 2002; 196 (8): 1025—1037.
37. Bandschapp, O.; Filitz, J.; Urwyler, A.; Koppert, W.; Ruppen, W. Tropicisetron blocks analgesic action of acetaminophen: A human pain model study. *Pain* 2011, 152, 1304—1310. [Google Scholar] [CrossRef]
38. Ruggieri, V.; Vitale, G.; Pini, L.A.; Sandrini, M. Differential involvement of opioidergic and serotonergic systems in the antinociceptive activity of N-arachidonoyl-phenolamine (AM404) in the rat: Comparison with paracetamol. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2008, 377, 219—229. [Google Scholar] [CrossRef]
39. Bertolini, A., Ferrari, A., Ottani, A., Guerzoni, S., Tacchi, R., and Leone, S. (2006). Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS. Drug Rev.* 12, 250—275. doi:10.1111/j.1527-3458.2006.00250. [Google Scholar] [CrossRef]
40. Caballero FJ, Navarrete CM, Hess S, et al. The acetaminophen-derived bioactive N-acylphenolamine AM404 inhibits NFAT by targeting nuclear regulatory events. *Biochem Pharmacol.* 2007;73(7):1013—1023. doi:10.1016/j.bcp.2006.12.001 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
41. Ohashi N, Kohno N Analgesic Effect of Acetaminophen: A Review of Known and Novel Mechanisms of Action. *Front. Pharmacol.*, 30 November 2020 | https://doi.org/10.3389/fphar.2020.580289
42. Roberts, L. A., Christie, M. J., and Connor, M. (2002). Anandamide is a partial agonist at native vanilloid receptors in acutely isolated mouse trigeminal sensory neurons. *Br. J. Pharmacol.* 137, 421—428. doi:10.1038/sj.bjop.0704904 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
43. Jennings, E. A., Vaughan, C. W., Roberts, L. A., and Christie, M. J. (2003). The actions of anandamide on rat superficial medullary dorsal horn neurons in vitro. *J. Physiol.* 548, 121—129. doi:10.1113/jphysiol.2002.035063 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
44. Mallet, C., Barrière, D. A., Ermund, A., Jönsson, B. A., Eschalièr, A., Zygmunt, P. M., et al. (2010). TRPV1 in brain is involved in acetaminophen-induced antinociception. *PLoS One* 5, e12748. doi:10.1371/journal.pone.0012748 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
45. De Gregorio D, McLaughlin R. J., Posa L., Ochoa-Sanchez R., Enns J., Lopez-Cañul M., et al. (2019). Cannabidiol modulates serotonergic transmission and reverses both allodynia and anxiety-like behavior in a model of neuropathic pain. *Pain* 160, 136—150. 10.1097/j.pain.0000000000001386 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
46. Maione S., Radanova L., De Gregorio D., Luongo L., De Petrocellis L., Di Marzo V., et al. (2015). Effects of metabolites of the analgesic agent dipyrone (metamizol) on rostral ventromedial medulla cell activity in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 748, 115—122. 10.1016/j.ejphar.2014.12.022 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
47. Barrière D. A., Mallet C., Blomgren A., Simonsen C., Daulhac L., Libert F., et al. (2013). Fatty acid amide hydrolase-dependent generation of antinociceptive drug metabolites acting on TRPV1 in the brain. *PLoS One* 8, e70690. 10.1371/journal.pone.0070690 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
48. Graham, G.G.; Scott, K.F. Mechanism of action of paracetamol. *Am. J. Ther.* 2005, 12, 46—55. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
49. Pini, L. A., Sandrini, M., and Vitale, G. (1996). The antinociceptive action of paracetamol is associated with changes in the serotonergic system in the rat brain. *Eur. J. Pharmacol.* 308, 31—40. doi:10.1016/0014-2999(96)00261-0 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
50. Alloui, A., Chassaing, C., Schmidt, J., Ardid, D., Dubray, C., Cloarec, A., et al. (2002). Paracetamol exerts a spinal, tropisetron-reversible, antinociceptive effect in an inflammatory pain model in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 443, 71—77. doi:10.1016/s0014-2999(02)01578-9 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
51. Borsani, E., Labanca, M., Bianchi, R., and Rodella, L. F. (2007). AM404 decreases fos-immunoreactivity in the spinal cord in a model of inflammatory pain. *Brain Res.* 1152, 87—94. doi:10.1016/j.brainres.2007.03.071
52. Rodella, L. F., Borsani, E., Rezzani, R., Ricci, F., Buffoli, B., and Bianchi, R. (2005). AM404, an inhibitor of anandamide reuptake decreases Fos-immunoreactivity in the spinal cord of neuropathic rats after non-noxious stimulation. *Eur. J. Pharmacol.* 508, 139—146. doi:10.1016/j.ejphar.2004.12.031 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
53. Ohashi, N., Uta, D., Sasaki, M., Ohashi, M., Kamiya, Y., and Kohno, T. (2017). Acetaminophen metabolite N-acylphenolamine induces analgesia via transient receptor potential vanilloid 1 receptors expressed on the primary afferent terminals of C-fibers in the spinal dorsal horn. *Anesthesiology* 127, 355—371. doi:10.1097/ALN.0000000000001700 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
54. Björkman R., Hallman K.M., Hedner J., Hedner T., Henning M., Acetaminophen (paracetamol) blocks spinal hyperalgesia induced by NMDA and substance P. *Pain*. 1994; 57: 259-264 View in Article Scopus (210) PubMed
55. Raffa, R. B., Stone, D. J., and Tallarida, R. J. (2000). Discovery of "self-synergistic" spinal/supraspinal antinociception produced by acetaminophen (paracetamol). *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.* 295, 291—294. PubMed Abstract | Google Scholar
56. Raffa, R. B., Walker, E. A., and Sterious, S. N. (2004). Opioid receptors and acetaminophen (paracetamol). *Eur. J. Pharmacol.* 503, 209—210. doi:10.1016/j.ejphar.2004.08.055 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
57. Pini, L.A.; Vitale, G.; Ottani, A.; Sandrini, M. Naloxone-reversible antinociception by paracetamol in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997, 280, 934—940. [Google Scholar]
58. Ruggieri, V.; Vitale, G.; Pini, L.A.; Sandrini, M. Differential involvement of opioidergic and serotonergic systems in the antinociceptive activity of N-arachidonoyl-phenolamine (AM404) in the rat: Comparison with paracetamol. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2008, 377, 219—229. [Google Scholar] [CrossRef]
59. Pickering, G.; Kastler, A.; Macian, N.; Pereira, B.; Valabrègue, R.; Lehericy, S.; Boyer, L.; Dubray, C.; Jean, B. The brain signature of paracetamol in healthy volunteers: A double-blind randomized trial. *Drug Des. Dev. Ther.* 2015, 9, 3853—3862. [Google Scholar] [CrossRef]
60. Pickering, G.; Macian, N.; Dubray, C.; Pereira, B. Paracetamol sharpens reflection and spatial memory: A double-blind randomized controlled study in healthy volunteers. *Drug Des. Dev. Ther.* 2016, 10, 3969—3976. [Google Scholar] [CrossRef]
61. Slavich George M, Grant S Shields , Bailey D Deal , Amy Gregory , Loren L Toussaint Alleviating Social Pain: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Forgiveness and Acetaminophen. *Ann BehavMed* . 2019 Nov 9;53(12):1045-1054. PMID: 31050715 PMCID: PMC6845385 DOI: 10.1093/abm/kaz015
62. Dewall CN, Macdonald G, Webster GD, Masten CL, Baumeister RF, Powell C, Combs D, Schurtz DR, Stillman TF, Tice DM, Eisenberger NI. Acetaminophen reduces social pain: behavioral and neural evidence. *Psychol Sci.* 2010 Jul;21(7):931-7. doi: 10.1177/0956797610374741. Epub 2010 Jun 14. PMID: 20548058
63. Pickering, G.; Macian, N.; Dubray, C.; Pereira, B. Paracetamol sharpens reflection and spatial memory: A double-blind randomized controlled study in healthy volunteers. *Drug Des. Dev. Ther.* 2016, 10, 3969—3976. [Google Scholar] [CrossRef]
64. Koes BW, van Tulder M, Lin CW, Macedo LG, McAuley J, Maher C. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J.* 2010 Dec;19(12):2075-94.
65. McCrae J. C., Morrison EE, I. M. MacIntyre, J. W. Dear, D. J. Webb Long-term adverse effects of paracetamol – a review . *BJCP Volume84, Issue10 October 2018 Pages 2218-2230* https://doi.org/10.1111/bcp.13656
66. Tzortzopoulou A, McNicol E, D. Cepeda M, S. et al. Single dose intravenous propacetamol or intravenous paracetamol for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 10: CD007126 View in Article PubMed
67. Roberts, E., Nunes, V. D., Buckner, S., Latchem, S., Constanti, M., Miller, P., et al. (2016). Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann. Rheum. Dis.* 75, 552—559. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206914 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
68. Prescott L. F., Illingworth R. N., Critchley J. A., Proudfoot A. T. Intravenous Nacetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *B. M. J.* 1979; 2: 1097—1100.
69. Thusius, N.J.; Romanowicz, M.; Bostwick, J.M. Intentional or Inadvertent Acetaminophen Overdose—How Lethal It Really Is? *Psychosomatics* 2019, 60, 574—581. [Google Scholar] [CrossRef]
70. Chauhan, A.; Sheriff, L.; Hussain, M.T.; Webb, G.J.; Patten, D.A.; Shepherd, E.L.; Shaw, R.; Weston, C.J.; Haldar, D.; Bourke, S.; et al. The platelet receptor CLEC-2 blocks neutrophil mediated hepatic recovery in acetaminophen induced acute liver failure. *Nat. Commun.* 2020, 11, 1939. [Google Scholar] [CrossRef]
71. Jaeschke, H.; Murray, F.J.; Monnot, A.D.; Jacobson-Kram, D.; Cohen, S.M.; Hardisty, J.F.; Atillasoy, E.; Hermanowski-Vosatka, A.; Kuffner, E.; Wikoff, D.; et al. Assessment of the biochemical pathways for acetaminophen toxicity: Implications for its carcinogenic hazard potential. *Regul. Toxicol. Pharmacol. RTP* 2020, 120, 104859. [Google Scholar] [CrossRef]
72. McGill, M.R.; Hinson, J.A. The development and hepatotoxicity of acetaminophen: Reviewing over a century of progress. *Drug Metab. Rev.* 2020, 52, 472—500. [Google Scholar] [CrossRef]
73. Marmura, M.J.; Silberstein, S.D.; Schwedt, T.J. The acute treatment of migraine in adults: The American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache* 2015, 55, 3—20. [CrossRef] [PubMed]
74. Sarchielli, P.; Granella, F.; Prudenzano, M.P.; Pini, L.A.; Guidetti, V.; Bono, G.; Pinessi, L.; Alessandri, M.; Antonaci, F.; Fanciullacci, M.; et al. Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. *J. Headache Pain* 2012, 13 (Suppl. 2), S31—S70. [CrossRef] [PubMed]
75. Snow, V.; Weiss, K.; Wall, E.M.; Mottur-Pilson, C. American Academy of Family Physicians; American College of Physicians; American Society of Internal Medicine. Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. *Ann. Intern. Med.* 2002, 137, 840—849. [CrossRef] [PubMed]
76. Bendtsen, L.; Evers, S.; Linde, M.; Mitsikostas, D.D.; Sandrini, G.; Schoenen, J. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache—Report of an EFNS task force. *Eur. J. Neurol.* 2010, 17, 1318—1325. [CrossRef] [PubMed]
77. Haag G, Diener HC, May A, et al. Self-medication of migraine and tension-type headache: summary of the evidence-based recommendations of the Deutsche Migräne und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG), the Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), the Österreichische Kopfschmerzgesellschaft (ÖKSG) and the Schweizerische Kopfweggesellschaft (SKG) // *J Headache Pain*. – 2011. – Апрель (vol. 12, № 2). – С. 201—217. – doi:10.1007/s10194-010-0266-4. – PMID 21181425.

78. Derry S; Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – Vol. 4, № 4. – C. CD008040. – DOI:10.1002/14651858.CD008040.pub3. – PMID 23633349.
79. Stephens G, Derry S, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jun; 2016(6): CD011889. doi: 10.1002/14651858.CD011889.pub2. PMID: PMC6457822PMID: 27306653
80. Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, Codispoti JR, Fu M. Efficacy and Safety of Acetaminophen in the Treatment of Migraine: Results of a Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Population-Based Study. *ArchInternMed.* 2000;160(22):3486–3492. doi:10.1001/archinte.160.22.3486
81. Stephens G, Derry S, Moore RA. Paracetamol (Acetaminophen) for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;6:CD011889. doi:10.1002/14651858.CD011889.pub2 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
82. Koes BW, van Tulder M, Lin CW, Macedo LG, McAuley J, Maher C. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J.* 2010;19(12):2075–94. Article PubMed PubMed Central Google Scholar
83. Chavannes AW, Mens JMA, Koes BW, Lubbers WJ, Ostelo R, Spinnenwijn WEM, Kolnaar BGM. NHG-guideline Non-specific low back pain (in Dutch). *Huisarts Wet.* 2005;48(3):113–23.
84. Koes BW, van Tulder M, Lin CW, Macedo LG, McAuley J, Maher C. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J.* 2010 Dec;19(12):2075–94.
85. Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J.* 2018;27(11):2791–2803.
86. Schreyenbergh M, Lin CC, McLachlan AJ, et al. Paracetamol is ineffective for acute low back pain even for patients who comply with treatment: complier average causal effect analysis of a randomized controlled trial. *Pain.* 2019;160(12):2848–2854.
87. UldericoFreo, Chiara Ruocco, Alessandra Valerio, Irene Scagnol, Enzo Nisoli. Paracetamol: A Review of Guideline Recommendations Paracetamol: A Review of Guideline Recommendations. *J. Clin. Med.* 2021, 10(15), 420; <https://doi.org/10.3390/jcm10153420>
88. Morlion, B. Chronic low back pain: Pharmacological, interventional and surgical strategies. *Nat. Rev. Neurol.* 2013, 9, 462–473. [CrossRef] [PubMed]
89. Low Back Pain EBM Guidelines 18 September 2019. Available online: [https://www.ebmguidelines.com/ebmg/ltk.free?p\\_artikkeli=ebm00435](https://www.ebmguidelines.com/ebmg/ltk.free?p_artikkeli=ebm00435) (accessed on 2 July 2020)
90. Saragiotto BT, Machado GC, Ferreira ML, Pinheiro MB, Abdel Shaheed C, Maher CG. Paracetamol for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jun 7;(6):CD012230
91. Williams CM, Maher CG, Latimer J, et al. Efficacy of paracetamol for acute low-back pain: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2014;384(9954):1586–1596.
92. Nadler SF, Steiner DJ, Ersalas GN, et al. Continuous low-level heat wrap therapy provides more efficacy than Ibuprofen and acetaminophen for acute low back pain. *Spine (Phila Pa 1976).* 2002;27(10):1012–1017.
93. Wetzel L, Zadrzizal M, Paternostro-Sluga T, Authried G, Kozek-Langenecker S, Scharbert G. Intravenous nonopioid analgesic drugs in chronic low back pain patients on chronic opioid treatment: a crossover, randomised, double-blinded, placebo-controlled study [retracted in: *Eur J Anaesthesiol.* 2015 Apr;32(4):287]. *Eur J Anaesthesiol.* 2014;31(1):35–40.
94. Williams CM, Maher CG, Latimer J, McLachlan AJ, Hancock MJ, Richard O Day, et al. Efficacy of paracetamol for acute low-back pain: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* VOL-UME 384, ISSUE 9954, P1586–1596, NOVEMBER 01, 2014 DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60805-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60805-9)
95. Koes BW, van Tulder M, Lin CW, Macedo LG, McAuley J, Maher C. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J.* 2010 Dec;19(12):2075–94.
96. Amadio P Jr, Cummings DM. Evaluation of acetaminophen in the management of osteoarthritis of the knee. *Curr Ther Res* 1983; 34: 59–66. Web of Science®Google Scholar
97. Towheed TE, Judd MJ, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD004257. Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science®Google Scholar
98. Nelson, A.E.; Allen, K.D.; Golightly, Y.M.; Goode, A.P.; Jordan, J.M. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: The chronic osteoarthritis management initiative of the U.S. bone and joint initiative. *Semin.Arthritis Rheum.* 2014, 43, 701–712. [CrossRef]
99. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2012. – Апрель (vol. 64, № 4). – С. 465—474. – doi:10.1002/acr.21596. – PMID 22563589.
100. Machado, GC; Maher, CG; Ferreira, PH; Pinheiro, MB; Lin, CW; Day, RO; McLachlan, AJ; Ferreira, ML. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials // *BMJ (Clinical Research Ed.).* – 2015. – 31 марта (vol. 250). – С. h1225. – doi:10.1136/bmj.h1225. – PMID 25828856.
101. Wienecke T, Göttsche PC. Paracetamol versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD003789. DOI: 10.1002/14651858.CD003789.pub2. – Парацетамол против нестероидных противовоспалительных средств в лечении ревматоидного артрита.
102. Troels Wienecke; Peter C Göttsche. Paracetamol versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis // *Cochrane Systematic Review - Intervention.* – 2004. – C. CD003789. – doi:10.1002/14651858.CD003789.pub2.
103. van der Heijde, D.; Ramiro, S.; Landewé, R.; Baraliakos, X.; Van den Bosch, F.; Sepriano, A.; Regel, A.; Ciurea, A.; Dagfinrud, H.; Dougados, M.; et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2017, 76, 978–991. [Google-Scholar] [CrossRef]
104. Hyllested, M.; Jones, S.; Pedersen, J.L.; Kehlet, H. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: A qualitative review. *Br. J. Anaesth.* 2002, 88, 199–214. [GoogleScholar] [CrossRef] [PubMed]
105. Anger, M.; Valovska, T.; Beloeil, H.; Lirk, P.; Joshi, G.P.; Van de Velde, M.; Raeder, J.; PROSPECT Working Group and the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy. PROSPECT guideline for total hip arthroplasty: A systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia* 2021, 20. [Google Scholar] [CrossRef]
106. Akbas, S.; Ozkan, A.S.; Durak, M.A.; Yologlu, S. Efficacy of Intravenous Paracetamol and Ibuprofen on Postoperative Pain and Morphine Consumption in Lumbar Disc Surgery: Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Neurochirurgie* 2021. [Google Scholar] [CrossRef]
107. Ramdin, C.; Yu, C.; Colorado, J.; Nelson, L. The impact of adherence to a guideline for minimizing opioid use for treatment of pain in an urban emergency department. *Am. J. Emerg. Med.* 2021, 49, 104–109. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
108. Bussières, A.; Cancelliere, C.; Ammendolia, C.; Comer, C.M.; Zoubi, F.A.; Châtillon, C.E.; Chernish, G.; Cox, J.M.; Glied, J.A.; Haskett, D.; et al. Non-Surgical Interventions for Lumbar Spinal Stenosis Leading To Neurogenic Claudication: A Clinical Practice Guideline. *J. Pain.* 2021. [Google Scholar] [CrossRef]
109. Roofthoof, E.; Joshi, G.P.; Rawal, N.; Van de Velde, M.; PROSPECT Working Group of the European Society of Regional Anaesthesia; The Pain Therapy and Supported by the Obstetric Anaesthetists' Association. PROSPECT guideline for elective caesarean section: Updated systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia* 2021, 76, 665–680. [Google Scholar] [CrossRef]
110. VanderPluym, J.H.; Halker Singh, R.B.; Urtecho, M.; Morrow, A.S.; Nayfeh, T.; Torres Roldan, V.D.; Farah, M.H.; Hasan, B.; Saadi, S.; Shah, S.; et al. Acute Treatments for Episodic Migraine in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2021, 325, 2357–2369. [GoogleScholar] [CrossRef]
111. Sinatra RS, Jahr JS, Reynolds LW, Viscusi ER, Groudine SB, Payen-Champenois C. Efficacy and safety of single and repeated administration of 1 gram intravenous acetaminophen injection (paracetamol) for pain management after major orthopedic surgery. *Anesthesiology.* 2005;102(4):822–831. doi:10.1097/0000542-200504000-00019 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
112. Yu S, Eftekhary N, Wiznia D, et al. Evolution of an opioid sparse pain management program for total knee arthroplasty with the addition of intravenous acetaminophen. *J Arthroplasty.* 2019;35(1):89–94. doi:10.1016/j.arth.2019.08.013 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
113. Li J, Shi SZ, Wang JS, et al. Efficacy of melonoma patients treated with PD-1 inhibitors: protocol for an overview, and a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(27):e16342. doi:10.1097/MD.00000000000016342 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
114. Westrich GH, Birch GA, Muskat AR, et al. Intravenous vs oral acetaminophen as a component of multimodal analgesia after total hip arthroplasty: a randomized, blinded trial. *J Arthroplasty.* 2019;34(7S):S215–S220. doi:10.1016/j.arth.2019.02.030 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
115. Van Aken H, Thys L, Veekman L, Buerkle H. Assessing analgesia in single and repeated administrations of propacetamol for postoperative pain: comparison with morphine after dental surgery. *AnesthAnalg.* 2004;98(1):159–165. table of contents. doi:10.1213/01.ANE.0000093312.72011.59 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
116. Rizkalla N, Zane NR, Prodel JL, et al. Use of intravenous acetaminophen in children for analgesia after spinal fusion surgery: a randomized clinical trial. *J PediatrPharmacolTher.* 2018;23(5):395–404. doi:10.5863/1551-6776-23.5.395 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
117. Winger SJ, Miller H, Minkowitz HS, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, repeat-dose study of two intravenous acetaminophen dosing regimens for the treatment of pain after abdominal laparoscopic surgery. *Clin Ther.* 2010;32(14):2348–2369. doi:10.1016/j.clinthera.2010.12.011 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
118. Lee Y, Yu J, Doumouras AG, et al. Intravenous acetaminophen versus placebo in post-bariatric surgery multimodal pain management: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Surg.* 2019;29(4):1420–1428. doi:10.1007/s11695-019-03732-8 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
119. Faiz HR, Rahimzadeh P, Visnjevac O, Behzadi B, Ghodrati MR, Nader ND. Intravenous acetaminophen is superior to ketamine for postoperative pain after abdominal hysterectomy: results of

- a prospective, randomized, double-blind, multicenter clinical trial. *J Pain Res.* 2014;7:65–70. doi:10.2147/JPR.S53234 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
120. Urman RD, Boing EA, Pham AT, et al. Improved outcomes associated with the use of intravenous acetaminophen for management of acute post-surgical pain in cesarean sections and hysterectomies. *J Clin Med Res.* 2018;10(6):499–507. doi:10.14740/jocmr3380w [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
121. Altenau B, Crisp CC, Devaiah CG, Lambers DS. Randomized controlled trial of intravenous acetaminophen for postcesarean delivery pain control. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(3):362e1–362e6. doi:10.1016/j.ajog.2017.04.030 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
122. Ng QX, Loke W, Yeo WS, Chng KYY, Tan CH. A meta-analysis of the utility of preoperative intravenous paracetamol for post-caesarean analgesia. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(8):424. doi:10.3390/medicina55080424 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
123. Herring BO, Ader S, Maldonado A, Hawkins C, Kearson M, Camejo M. Impact of intravenous acetaminophen on reducing opioid use after hysterectomy. *Pharmacotherapy.* 2014;34(Suppl 1):275–335. doi:10.1002/phar.1513 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
124. Jelacic S, Bollag L, Bowdle A, Rivat C, Cain KC, Richebe P. Intravenous acetaminophen as an adjunct analgesic in cardiac surgery reduces opioid consumption but not opioid-related adverse effects: a randomized controlled trial. *J CardiothoracVascAnesth.* 2016;30(4):997–1004. doi:10.1053/j.jvca.2016.02.010 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
125. Smith E, Lange J, Moore C, Eid I, Jackson L, Monico J. The role of intravenous acetaminophen in post-operative pain control in head and neck cancer patients. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2019;4(2):250–254. doi:10.1002/lio.2.254 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
126. Mont MA, Lovelace B, Pham AT, et al. Intravenous acetaminophen may be associated with reduced odds of 30-day readmission after total knee arthroplasty. *JKneeSurg.* 2018. doi:10.1055/s-0038-1646927 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
127. Man, S.Y.; Woo, W.K.; Lam, P.K.W.; Reiner, T.H. Feasibility study comparing oral paracetamol and oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for treating pain after musculoskeletal injury: A randomised, double blind, controlled trial. *Hong Kong J. Emerg. Med.* 2004, 11, 78–84. [Google Scholar] [CrossRef]
128. Ridderikhof, M.L.; Lirk, P.; Goddijn, H.; Vandewalle, E.; Schinkel, E.; Van Dieren, S.; Kemper, E.M.; Hollmann, M.W.; Goslings, J.C. Acetaminophen or Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Acute Musculoskeletal Trauma: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Clinical Trial. *Ann. Emerg. Med.* 2018, 71, 357–368.e8. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
129. Woo, W.W.; Man, S.Y.; Lam, P.K.; Rainer, T.H. Randomized double-blind trial comparing oral paracetamol and oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for treating pain after musculoskeletal injury. *Ann. Emerg. Med.* 2005, 46, 352–361. [Google Scholar] [CrossRef]
130. Christina Abdel Shaheed, Giovanni E Ferreira, Alissa Dmitritchenko, Andrew J McLachlan, Richard O Day, Bruno Saragiotto, Christine Lin, Vicki Langendyk, Fiona Stanaway, Jane Latimer, Steven Kamper, Hanan McLachlan, HarbeerAhedi and Christopher G Maher. The efficacy and safety of paracetamol for pain relief: an overview of systematic reviews *Med J Aust* 2021; 214 (7): 324-331. || doi: 0.5694/mja2.50992
131. Leopoldino AO, Machado GC, Ferreira PH, et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; CD013273.
132. Ghaffaripasand F, Dadgostar E, Ilami G, et al. Intravenous acetaminophen (paracetamol) for postcraniotomy pain: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World Neurosurg* 2020; 134: 569-576.
133. Stephens G, Derry S, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; CD011889.
134. Chou D, Abalos E, Gyte GM, Gülmezoglu AM. Paracetamol/acetaminophen (single administration) for perineal pain in the early postpartum period. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD008407.
135. Cravello, L.; Di Santo, S.; Varrassi, G.; Benincasa, D.; Marchettini, P.; de Tommaso, M.; Shofany, J.; Assogna, F.; Perotta, D.; Palmer, K.; et al. Chronic pain in the elderly with cognitive decline: A narrative review. *Pain Ther.* 2019, 8, 53–65. [Google Scholar] [CrossRef]
136. Malotte, K.L.; McPherson, M.L. Identification, assessment, and management of pain in patients with advanced dementia. *Ment. Health Clin.* 2016, 6, 89–94. [Google Scholar] [CrossRef]
137. Flo, E.; Gulla, C.; Husebo, B.S. Effective pain management in patients with dementia: Benefits beyond pain? *Drugs Aging* 2014, 31, 863–871. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
138. Sandvik, R.K.; Selbaek, G.; Seifert, R.; Aarsland, D.; Ballard, C.; Corbett, A.; Husebo, B.S. Impact of a stepwise protocol for treating pain on pain intensity in nursing home patients with dementia: A cluster randomized trial. *Eur. J. Pain* 2014, 18, 1490–1500. [Google Scholar] [CrossRef]
139. Sheen C., Dillon J., Bateman D., Simpson K., Macdonald T. Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health-care system (англ.) // QJM : monthly journal of the Association of Physicians : journal. – 2002. – Vol. 95, no. 9. – P. 609—619. – doi:10.1093/qjmed/95.9.609. – PMID 12205339.
140. A breakdown of the over-the-counter medicines market in Britain in 2016". *Pharmaceutical Journal.* 28 April 2017. Retrieved 29 May 2017.
141. Mac Kay I S, V Ananian. Analgesia following Adult Tonsillectomy: A Comparative Study of Solpadeine and a Soluble Form of Dextropropoxyphene Napsylate and Paracetamol. *Journal of International Medical Research.* March, 1982 Volume: 10 issue: 2, page(s): 109-112 Research Article Find in PubMed <https://doi.org/10.1177/030006058201000207>
142. Merici M., Pajor Attila, Lukacs L. Solpadeine in primary dysmenorrhea. *TY 2000/01/01*, p. 211-214.
143. Инструкция по медицинскому применению препарата Солпадеин Фаст таблетки растворимые, РУ П N014577/01 от 05.11.2008.
144. Инструкция по медицинскому применению препарата Солпадеин Фаст таблетки, покрытые пленочной оболочкой П N014417/01 от 18.11.2008.

# Идебенон: КОГДА АНТИОКСИДАНТ НЕ ЯВЛЯЕТСЯ АНТИОКСИДАНТОМ

*Реферативный перевод*

Gueven N.<sup>a</sup>, Ravishankar P.<sup>a</sup>, Eri R.<sup>b</sup>, Rybalka E.<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Школа фармации и фармакологии, Колледж здравоохранения и медицины, Университет Тасмании, Хобарт, TAS, Австралия

<sup>b</sup> Школа медицинских наук, колледж здравоохранения и медицины, Университет Тасмании, Лонсестон, TAS, Австралия

<sup>c</sup> Университет Виктории, Институт здоровья и спорта, Мельбурн, Виктория, Австралия

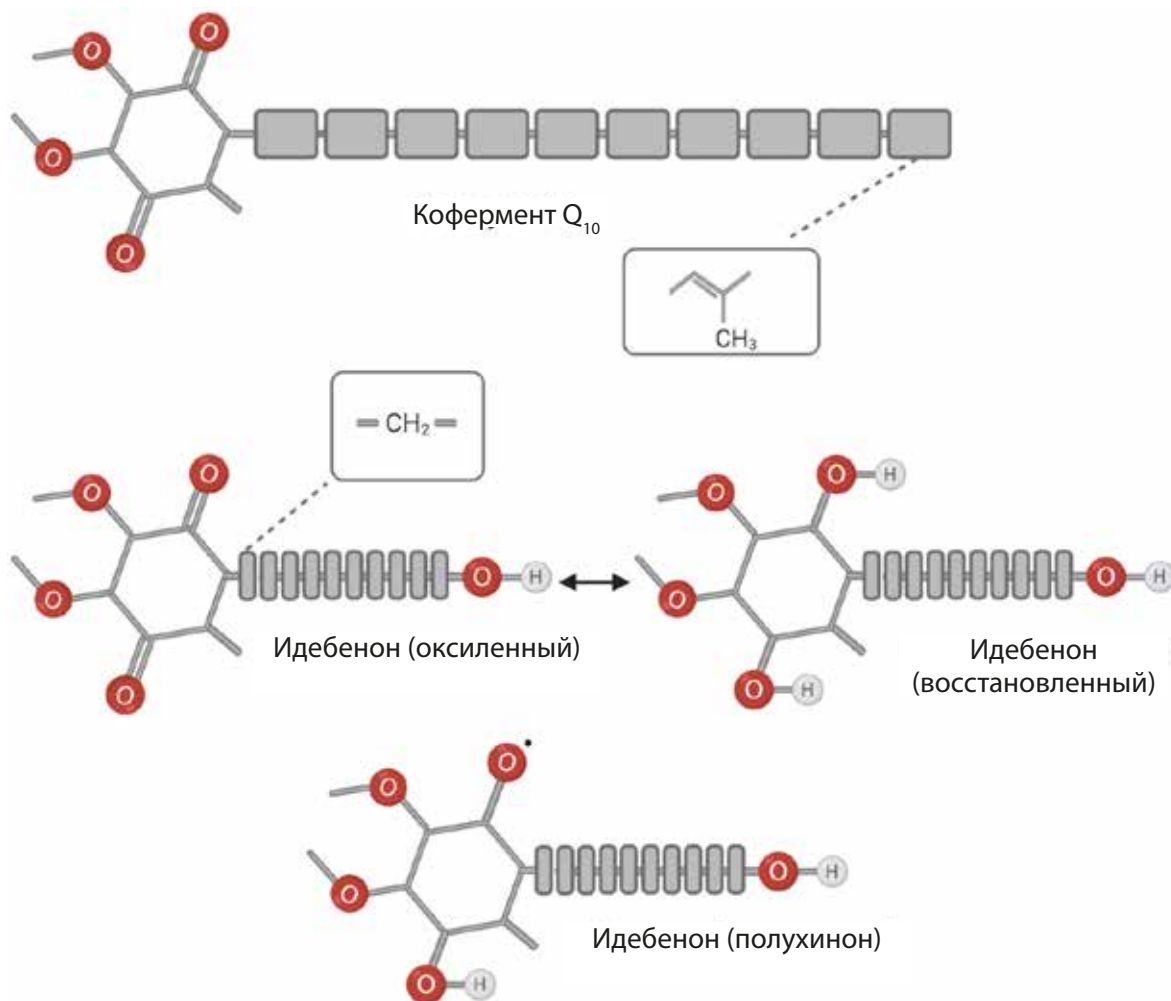
## 1. ИСТОРИЧЕСКИЙ КОНТЕКСТ

Идебенон — хорошо известное соединение, разработанное в начале 1980 г. компанией Takeda Pharmaceuticals в качестве препарата против снижения когнитивной функции / деменции. Чтобы понять результаты и противоречия в современной литературе на тему этой молекулы, необходимо понимать ее историю. В 1970-х и 80-х гг. было гораздо меньше известно о молекулярных событиях, связанных со снижением когнитивных способностей и деменцией. В то время существовала одна выдающаяся теория, объяснявшая патологию деменции возрастными необратимыми изменениями структуры и функции сосудов [1, 2]. В частности, предполагалась роль снижения мозгового кровотока, использования кислорода или объема крови [3], дисфункции холинергической системы, которая ограничивает ток крови [4, 5] а также отложения бляшек [6] или патологических состояний, таких как атеросклероз мозга [4]. После установления связи между изменениями сосудов мозга и присутствием свободных радикалов (т. е. реакционноспособных соединений кислорода [PCK]) и пероксидным окислением липидов [7] появилось мнение, что липофильные антиоксиданты, такие как кофермент Q и витамин E, должны дать терапевтический эффект [8]. Было известно, что CoQ<sub>10</sub> действует как каталитический антиоксидант при химическом восстановлении убихинона в убихинол, приобретающий антиоксидантную активность. Также сообщается, что CoQ<sub>10</sub> защищает от перекисного окисления липидов *in vitro* [9] и *in vivo* [10]. Однако CoQ<sub>10</sub> представляет собой крупную нерастворимую молекулу с ограниченным всасыванием в кишечнике

и биодоступностью. Таким образом, был разработан аналог CoQ<sub>10</sub> с лучшими фармако-химическими характеристиками, но по существу, аналогичной молекулярной активностью, и на рынке появился препарат на основе новой молекулы, отличающейся от природного CoQ<sub>10</sub>. Идебенон представлялся идеальным препаратом, обладающим такой же активной в окислительно-восстановительных реакциях бензохиноновой функциональной группой, как и CoQ<sub>10</sub>, но большей растворимостью за счет значительно более короткой липофильной боковой цепи, которая также содержала концевую гидроксильную группу для повышения полярности (рис. 1).

На основании ожиданий, что идебенон является лучшим аналогом CoQ<sub>10</sub> и, следовательно, лучшим антиоксидантом для противодействия индуцированным стрессом изменениям сосудов при деменции, опубликовано множество исследований, подтвердивших ожидаемые результаты. Исследования на изолированных митохондриях показали антиоксидантную активность, снижение пероксидного окисления липидов и набухания митохондрий [11–13], что также было подтверждено *in vivo* [14]. Сходным образом, идебенон предотвращал индуцированный PCK синтез простагландинов и агрегацию тромбоцитов, что указывает на антиоксидантную функцию [15].

В соответствии с основной гипотезой, идебенон исследовался на ряде моделей сосудистых заболеваний головного мозга, таких как инсульт [16, 17], экспериментальная ишемия [18], гипертензия [19, 20], гипоксия [21], а также поведенческих моделях, отражающих патологическую физиологию болезни при демен-



**Рис. 1.** Сравнение строения идебенона и  $\text{CoQ}_{10}$ . В дополнение к бензохиноновой функциональной группе, общей для обеих молекул, хвост  $\text{CoQ}_{10}$  содержит десять изопрениловых ( $\text{CH}_2 - \text{CH} = \text{C}(\text{CH}_3) - \text{CH}_2$ ) субъединиц, тогда как идебенон содержит 10 метиленовых ( $\text{CH}_2$ ) субъединиц и концевую гидроксильную группу. Двухэлектронное восстановление идебенона под действием NQO1 образует активную гидрохиноновую форму, тогда как при одноэлектронном восстановлении образуется нестабильный полухинон.

ции [22, 23]. Доклинические данные, согласующиеся с усилением мозгового кровотока под действием антиоксидантов [24] и, вероятно, также снижением холинергических нарушений [23, 25, 26], поддерживали терапевтическое применение идебенона. Эти данные были дополнительно подкреплены несколькими доклиническими исследованиями с моделированием деменции, в которых идебенон не только показал мощную цитопротективную активность [20, 21] и улучшение кругооборота нейромедиатора [23, 26, 27], но также снижал неврологические нарушения [19], улучшал память [17, 18, 28] и нормализовал поведение [22]. Однако при более близком рассмотрении даже эти ранние исследования содержат противоречия. Например, хотя для демонстрации активности на изолированных митохондриях требовались микромолярные дозы [13, 29, 30], в центральной нервной системе (ЦНС) были обнаружены только наномолярные

концентрации и только в течение короткого времени [16, 31]. До этого момента данное расхождение в значительной мере не понято и не объяснено. Кроме того, имеется лишь очень ограниченная информация о том, в какой степени идебенон распределяется между различными клеточными компонентами (например, в цитоплазме, мембранах и митохондриях) и может ли такое распределение быть тканеспецифичным и различаться *in vitro* и *in vivo*.

## 2. ХИМИЧЕСКИЙ КОНТЕКСТ

Идебенон представляет собой бензохинон (рис. 1), и, как все хиноны (включая  $\text{CoQ}_{10}$ ), может принимать и отдавать электроны. Именно эта специфическая активность является основой представления о действии идебенона как антиоксиданта и переносчика электронов в клеточном контексте. Для химического восстановления хинонов в клетках

и тканях есть два основных пути [32]. Восстановление одним электроном возможно под действием клеточных редуктаз, таких как ферменты р450, участвующие в детоксикации. Однако одноэлектронное восстановление дает нестабильный полухинон, образующий супероксид и, следовательно, связанный со значительной токсичностью. Учитывая, что в организм попадает много природных хиноновых соединений, например, с пищей (витамин К), этот возможный источник токсичности нейтрализуется в клетках за счет механизма двухэлектронного восстановления. В случае идебенона это происходит под действием НАД (Ф) Н-хиноноксиредуктазы 1 (NQO1), генерирующей стабильную форму гидрохинона, которую можно считать активной формой молекулы. Теперь эта активированная молекула идебенона может отдавать электроны для детоксикации радикалов [32], а также в дыхательную цепь митохондрий, чтобы способствовать выработке аденозинтрифосфата (АТФ) [33, 34]. Эти характеристики подтверждаются несколькими публикациями, в которых описана токсичность идебенона и/или отсутствие эффективности в тест-системах с низким количеством или отсутствием NQO1 [35]. Необходимо подчеркнуть, что NQO1 является частью физиологической реакции клеток на стресс и легко активируется во многих типах клеток и тканей посредством пути Keap/Nrf2/ARE [36], что, в свою очередь, влияет на биологическую активность идебенона. Фактически, сообщалось, что идебенон сам по себе активирует NQO1 *in vivo*; это дает основания полагать, что идебенон индуцирует свою собственную систему биоактивации [37]. Это вызывает вопрос: в какой степени идебенон является прямым антиоксидантом?

### 3. ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ ИДЕБЕНОН ПРЯМЫМ АНТИОКСИДАНТОМ?

На основании большого количества исследований *in vitro* и *in vivo*, идебенон часто описывают как мощный антиоксидант [32, 38], но так ли убедительны доказательства? Во многих исследованиях сообщается, что биологически активированный идебенон может эффективно защищать от окислительного стресса во многих тест-системах, что говорит в пользу его антиоксидантной активности. Однако на интерпретацию результатов очень влияет ожидание, что идебенон должен действовать как прямой антиоксидант. Не подлежит сомнению, что идебенон содержит хиноновую функциональную группу, активную в окислительно-восстановительных реакциях, которая, в принципе, может служить донором электронов для детоксикации радикалов [32].

Фактически, в исследованиях на грызунах неизменно сообщается об антиоксидантных эффектах

идебенона [48–50], при этом в тканях-мишенях обнаруживаются лишь очень низкие наномолярные концентрации [16, 31, 51]. Кроме того, концентрации идебенона в плазме колеблются из-за короткого времени полувыведения без значительных признаков накопления в тканях после многократного введения [16, 31]. Хотя данных о концентрации идебенона в тканях людей нет, вероятно, что фармакокинетические характеристики соединения, полученные на подопытных животных, можно перенести на людей на основании описанных концентраций в плазме [52, 53]. Поскольку очевидно, что все эти характеристики расходятся с прямой и устойчивой антиоксидантной активностью идебенона, возникает очевидный вопрос: каким образом идебенон может защитить от окислительного стресса?

В целом, современные данные дают веские основания полагать, что идебенон действует не как прямой антиоксидант, а повышает способность клеток противостоять окислительному стрессу за счет активации их физиологических защитных механизмов и снижения образования окислительных радикалов. Однако имеются значительные сомнения, что защита от повреждений под действием РСК является единственной молекулярной активностью идебенона, придающей ему цитопротективные свойства.

### 4. УЛУЧШАЕТ ЛИ ИДЕБЕНОН ФУНКЦИЮ МИТОХОНДРИЙ И МЕТАБОЛИЗМ?

В нескольких исследованиях *in vivo* описаны защитные эффекты идебенона в моделях разных заболеваний без влияния на окислительный стресс. Например, идебенон предохранял функцию мозга при моделировании синдрома Ангельмана без каких-либо признаков антиоксидантной активности [60]. Сходным образом, в моделях коронарного синдрома идебенон показал кардиопротективную активность, не связанную с антиоксидантной функцией, но, как сообщалось, зависимую от резкой нормализации митохондриального дыхания [61]; эта активность была ранее описана *in vitro* в присутствии дисфункционального комплекса I [33, 34].

Фактически, существуют некоторые доказательства того, что идебенон не только повышает число копий митохондрий [72], но и влияет на экспрессию дыхательных комплексов *in vivo* [60], что может в некоторой степени противодействовать дисфункции митохондрий. Однако эти эффекты сами по себе не позволяют легко объяснить зависимую от идебенона нормализацию функции митохондрий при ряде патологических состояний, таких как окислительное повреждение [45, 61], присутствие ингибиторов киназ [73], митохондриальных токсинов [33, 34, 68, 74], метаболических токсинов [75], гипоксия и реперфу-

зия [21, 49, 61], отложение пептида амилоид-бета<sub>1-40</sub> [76] и разные генетические нарушения [60, 70, 77].

Учитывая множество токсических раздражителей, от которых защищает идебенон, единственная митохондриальная мишень маловероятна. Действительно, представляется более вероятным, что идебенон активирует один или несколько фундаментальных путей, обеспечивающих этот широкий защитный эффект.

## 5. НОВЫЕ ДАННЫЕ

Лишь недавно появилось несколько публикаций с совершенно новым обзором механизма действия идебенона. Возможно, что эти новые сведения в конечном итоге смогут в значительной мере объяснить эти непостоянные и противоречивые данные в литературе, а также обосновать новые показания для этой молекулы.

### 5.1. Влияние метаболитов идебенона

Одна из основных концептуальных сложностей заключается в объяснении механизма защитного действия идебенона несмотря на его быстрое метаболическое превращение. Интересно, что метаболиты идебенона сами по себе могут обладать некоторой терапевтической активностью. Как минимум, для первого метаболита идебенона, QS-10, в котором концевая гидроксильная группа идебенона (рис. 1) окисляется до группы карбоновой кислоты, описан обход комплекса I и замещение CoQ<sub>10</sub> [78]. Обе эти активности удивительны, так как из-за своей водорастворимости QS-10 должен быть неспособен к многократному проникновению в митохондрии [79]. Фактически, в предыдущих экспериментах не удалось добиться восстановления QS-10 под действием NQO1 или нормализовать содержание АТФ при дисфункции комплекса I в клетках печеночноклеточного рака [33]. На данный момент неясно, как можно объяснить эти расхождения. Хотя за это могут быть ответственны различия клеток и тканей, необходимо отметить, что концентрации хинона, использовавшиеся в обоих исследованиях, значительно различались. В первом исследовании [78] использовали 50 мкМ хинонов (которые химически восстанавливались для компенсации отсутствия NQO1 в используемых клетках), в последнем использовали 5 мкМ для измерения восстановления уровней АТФ. Любопытно, что защитные эффекты QS-10 наблюдались также у данио, у которых данный метаболит оказывал более выраженное защитное действие против токсического действия ротенона по сравнению с идебенон; это может указывать, что эффекты *in vivo* не обязательно зависят от химического восстановления [78]. Хотя цитопротективное действие наблюдается

систематически, несмотря на быстрый метаболизм идебенона [80], это не подтверждает защитную активность метаболитов идебенона, так как в настоящее время неясно, какие концентрации идебенона и в течение какого времени необходимы для инициации цитопротективного действия. Таким образом, в будущих исследованиях необходимо значительно подробнее изучить потенциальную биологическую активность метаболитов идебенона и их молекулярные мишени.

Фактически, непосредственные молекулярные белковые мишени идебенона были подтверждены лишь недавно. Хотя идебенон действует как селективный агонист PPAR $\alpha/\gamma$  [81], *in vivo* у личинок данио при микромолярных концентрациях наблюдается лишь небольшой эффект, и сообщается, что идебенон делит эту активность с CoQ<sub>10</sub> [81]. Поскольку нет доказательств, что идебенон может замещать CoQ<sub>10</sub> [32], механизм его защитного действия, отличающий его от CoQ<sub>10</sub>, обязательно должен включать другой молекулярный механизм.

### 5.2. Ингибирование p52Shc

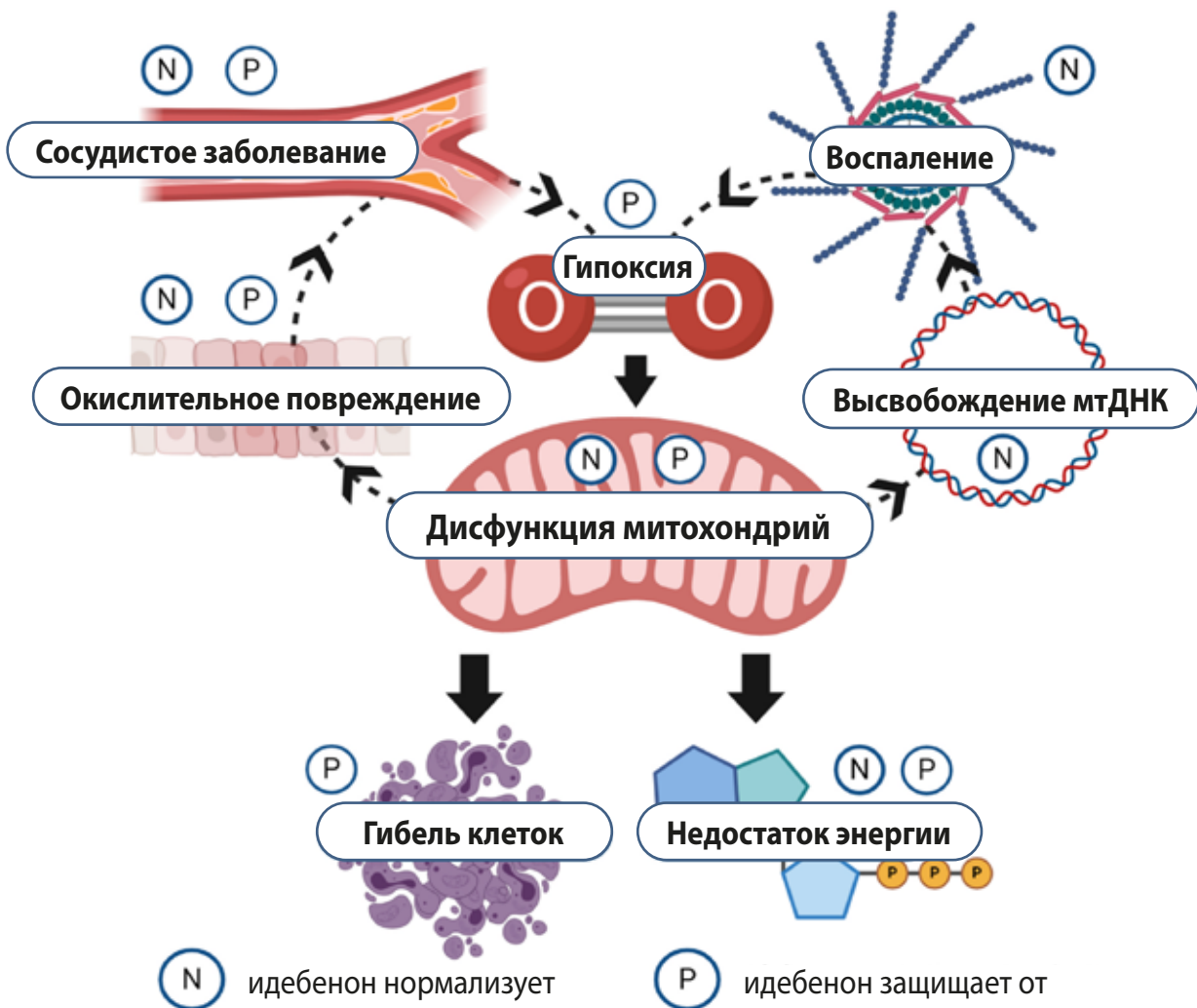
Недавно было описано, что идебенон конкурентно ингибирует функцию p52Shc [82], который действует как адаптерный белок, необходимый для ряда молекулярных комплексов. Прежде всего, p52Shc регулирует сигнализацию посредством рецепторов тирозинкиназы (РТК), таких как инсулиновый рецептор, связываясь с фосфорилированными остатками тирозина на цитоплазматической части рецептора. Показано, что идебенон связывается с фосфотирозин-связывающим доменом (PTB) p52Shc, что диссоциирует его от активированного рецептора [82]. Любопытно, что связывание идебенона-p52Shc наблюдалось при низких наномолярных концентрациях и, таким образом, может впервые объяснить, каким образом идебенон оказывает свое защитное действие в физиологических концентрациях. В рамках этой молекулярной активности сообщается, что идебенон ослабляет сигнализацию посредством киназы, регулируемой внеклеточными сигналами (Erk), индуцируемую фактором роста, при этом одновременно активируя Akt-киназу посредством пути IP3-киназы [74, 82]. Akt — хорошо описанная «киназа выживания», контролирующая ряд сигнальных путей [83], что повышает общую устойчивость к стрессу [84], гипоксии [85] и воздействию препаратов [86], при этом, повышая чувствительность к инсулину [87], изменяя клеточный метаболизм [88], снижая воспаление [89], повышая липидный метаболизм [90] и изменяя функцию митохондрий [91]; таким образом, она может играть роль в некоторых из плейотропных защитных эффектов идебенона.



### 5.3. Активация Lin28A

Тем временем, в другой публикации представлена совершенно новая информация о механизме действия идебенона с далеко идущими последствиями. В доклинических исследованиях на грызунах с потерей зрения, вызванной гипоксией-реперфузией, идебенон приводил к экспрессии РНК-связывающего белка Lin28A в сетчатке, что, как было показано, ответственно за наблюдаемое нейропротективное действие [92]. Lin28A — высококонсервативный регулятор многих клеточных РНК, фундаментально влияющий на метаболизм, старение, реакцию на стресс, выживание клеток, а также усиливающий восстановление тканей [93, 94]. Положительное действие Lin28A на регенерацию тканей опосредовано усилением функции митохондрий, улучшением метаболизма глюкозы, повышением чувствительности к инсулину, активацией Akt и снижением аутофагии [93, 95, 96]. В физиологических условиях Lin28A экспрессируется главным образом во время эмбриогенеза,

однако, дезактивируется в тканях в постнатальном периоде, за исключением стволовых клеток и репродуктивных тканей. Так как рекомбинантная экспрессия Lin28A используется для получения индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (iPSC) из взрослых тканей, напрашивается идея, что зависящая от идебенона активация Lin28A во взрослых тканях может индуцировать некоторые аспекты фенотипа стволовых клеток, связанные с некоторой регенеративной способностью [93]. Как минимум, некоторые данные говорят о том, что идебенон может влиять на судьбу стволовых нервных клеток. Идебенон активировал как нейронные (MAP2), так и астроцитарные (GFAP) маркеры в ранних предшественниках нервных клеток, однако дезактивировал экспрессию MAP2 в нервных стволовых клетках и предшественниках нервных клеток [72]. На данный момент неясно, выражается ли такая активность также в омоложении нервной ткани. В поддержку этой гипотезы говорит то, что идебенон восстанавливает



**Рис. 2.** Схематическое представление взаимодействия между гипоксией, дисфункцией митохондрий, окислительным повреждением и воспалением.

содержание фактора роста нервов (ФРН) в коре полных крыс до уровней, обнаруживаемых у молодых крыс, что связано с восстановлением когнитивной функции [97].

Интересно, что избыточная экспрессия Lin28A, как сообщили недавно, способствует регенерации аксонов в постмитотических нейронах ЦНС [98]. Зависимая от Lin28A регенерация аксонов взрослых ганглионарных клеток сетчатки до зрительного нерва [98] представляет особый интерес в связи с клиническим опытом применения идебенона для пациентов с наследственной нейропатией зрительного нерва Лебера (ННЗН) [99]. Обычно, ответ на лечение у пациентов медленный, поэтому общепринято, что выводы об эффективности или неэффективности идебенона для конкретного пациента следует делать не ранее, чем через год лечения [100]. Ни восстановление функции митохондрий, ни антиоксидантная функция не могут объяснить медленного восстановления, обычно наблюдаемого при лечении пациентов с ННЗН идебеноном в течение нескольких месяцев. В противоположность этому, рост аксонов, гипотетический на данный момент, согласуется с наблюдаемой динамикой ответа у пациентов, однако конкретных экспериментальных доказательств такой возможности в настоящее время нет. Необходимо признать, что воздействие идебенона на Lin28A описано только в одном исследовании [89]. Хотя мы можем подтвердить этот эффект *in vitro* и *in vivo* (неопубликованное наблюдение), независимые научные группы должны воспроизвести и расширить эти наблюдения, чтобы выяснить, есть ли причинная связь между этим эффектом и цитопротективным действием идебенона.

#### 5.4. Влияние гипоксии

Одной из проблем убедительной демонстрации эффективности идебенона как в доклинических моделях, так и у пациентов остается отсутствие постоянства и, в особенности, отсутствие измеримых эффектов при нормальных физиологических условиях. В этом контексте активация Lin28A под действием идебенона также может дать ответ на эту проблему, поскольку эффект, по-видимому, сильно зависит от предшествующего повреждения в результате гипоксии-реперфузии [92]. Это наблюдение согласуется с большим числом публикаций, показавших зависимость от идебенона защиты от гипоксии и состояний гипоксии-реперфузии [21, 61, 101–103]. Гипоксия встречается при многих патологиях и заболеваниях, что может объяснить, почему идебенон проявляет защитное действие только в некоторых моделях заболеваний на животных и у определенных пациентов, тогда как в других доклинических моделях

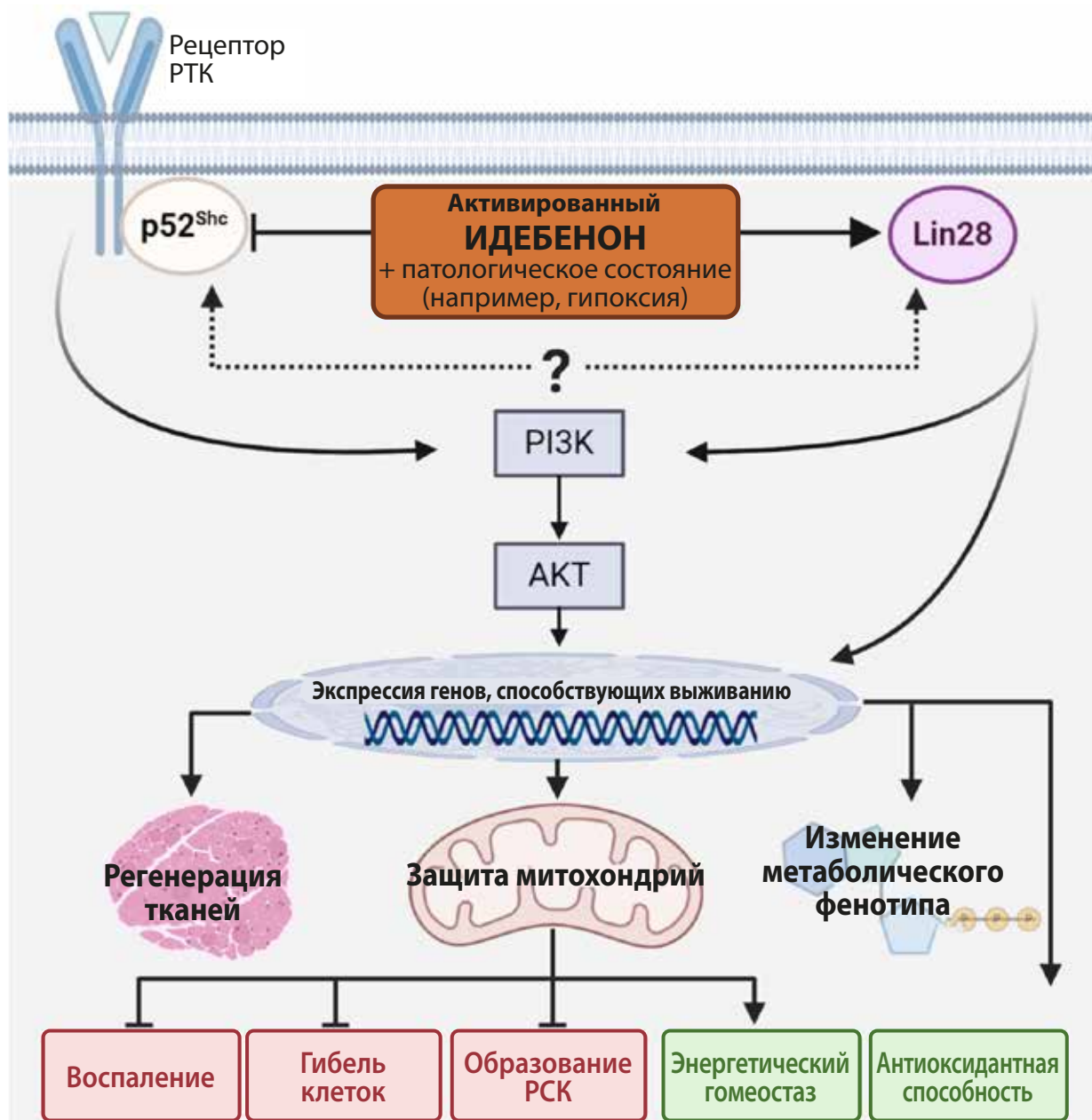
и у здоровых индивидов каких-либо эффектов не наблюдается. Эта зависимость от гипоксии также может впервые объяснить непостоянство результатов в доклинических моделях *in vitro*. Например, в культурах клеток может быть различная степень гипоксии [104]. *In vitro* на гипоксию влияет много факторов, таких как метаболическая активность и количество клеток в культуральном сосуде, геометрия сосуда (соотношение поверхности и объема), вибрация инкубатора, обращение с культурами, возраст сред и техника приготовления, что, таким образом, может влиять и на активность идебенона. Точные молекулярные подробности того, каким образом гипоксия контролирует защитную роль идебенона, неясны на данный момент и требуют дальнейших исследований для изучения этого взаимодействия.

Результаты недавнего исследования говорят в пользу зависимой от гипоксии активности идебенона в модели нейровоспаления. Идебенон, в концентрациях от наномолярных до низких микромолярных, оказывал защитное действие только в условиях гипоксии-реперфузии, однако был неэффективен в условиях нормоксии [58]. Когда мы подтвердили защитное действие идебенона в модели острого колита у грызунов, оно оказалось сильнее в дистальной части ободочной кишки, чем в проксимальной [37]. Тот факт, что оксигенация в проксимальной части ободочной кишки выше, чем в дистальной части [105], поддерживает гипотезу, что локальная гипоксия может быть определяющим фактором регионального защитного действия идебенона в одной и той же ткани.

Необходимо изучить эту возможную связь в будущих исследованиях с помощью правильно спланированных экспериментов, чтобы оптимизировать применение идебенона. В целом, ингибирование p52Shc, индукция Lin28A и требование гипоксии дает новые теоретические основы для оценки пригодности идебенона для лечения при новых показаниях.

#### 5.5. Влияние воспаления

Растущий пласт доказательств дает основания полагать, что идебенон снижает воспаление в ряде тест-систем, например, при волчанке [106], нейровоспалении [58, 74], язвенном колите [37], сепсисе [107], нанотоксичности [108], атеросклерозе [48] и лекарственно-индуцированном воспалении [109]. Этот эффект нельзя объяснить только антиоксидантной активностью или нормализацией поступления энергии. Вместо этого недавно было описано, что в условиях гипоксии-реперфузии идебенон предотвращает высвобождение митохондриальной ДНК (мтДНК) и последующую активацию инфламмосома L1NP3, благодаря чему идебенон может препятство-



**Рис. 3.** схематическое представление текущих доказательств одновременного влияния идебенона на несколько цитопротективных механизмов.

вать одной из самых ранних стадий воспалительного каскада [58]. Важно отметить, что воспаление обычно связано с гипоксией [110] и характеризуется четким вовлечением митохондрий [111], что дает основания предполагать возможность клинического лечения воспалительных состояний идебеноном (рис. 2).

#### 5.6. Влияние на стресс эндоплазматической сети

Воспаление также связано с реакцией несвернутых белков [112], которая является характерной физиологической реакцией на стресс эндоплазматической сети (ЭС) [113] и наблюдается при большом

количестве заболеваний. Учитывая тесные взаимодействия между ЭС, митохондриями и РСК, можно ожидать, что идебенон также может быть полезен пациентам с признаками стресса ЭС. Фактически, имеются некоторые доказательства возможной пользы идебенона при синдроме Вольфрама (СВ), так как идебенон индуцировал прогрессивное, но субъективное восстановление зрения у пациента с СВ [114]. Учитывая, что клетки СВ считаются превосходной моделью для изучения и лечения стресса ЭС [115], это наблюдение проложило путь к изучению идебенона на других моделях, связанных со стрессом ЭС. В модели хронического колита

с использованием мышей, основанной на стрессе ЭС в кишечных бокаловидных клетках, мы недавно наблюдали эффективное восстановление целостности тканей и снижение симптомов заболевания под действием идебенона [116]. Этот эффект был связан со снижением количества маркеров стресса ЭС СНОР, ХВР-1 и АТФ-6 в дистальных отделах ободочной кишки и почти полным подавлением выработки воспалительных цитокинов [116].

## 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом, зависимость от идебенона активация определенных сигнальных событий, включая ингибирование p52Shc, усиление экспрессии Lin28A, активацию Akt, а также последующие транскрипционные изменения — первая убедительная альтернатива давно существующей антиоксидантной гипотезе, объясняющая плейотропные эффекты идебенона в большом количестве тест-систем (рис. 3). Интересно, что описанные эффекты избыточной экспрессии Lin28A в значительной мере отражают ингибирование p52Shc, например, активацию Akt, снижение резистентности к инсулину, изменение метаболизма, усиление цитопротективного действия и изменения функции митохондрий. Таким образом, напрашивается вывод, что оба события, индуцированные идебеноном, могут быть компонентами общего пути, что является темой текущих исследований. Исходя из нового понимания молекулярной активности и требований этого препарата, можно ожидать, что будут найдены новые показания к применению идебенона.

### Литература

1. A.G. Herzog, T.L. Kemper, Amygdaloid changes in aging and dementia, *Arch. Neurol.* 37 (1980), <https://doi.org/10.1001/archneur.1980.00500590049006>.
2. H. Tachibana, J.S. Meyer, Y. Kitagawa, R.L. Rogers, H. Okayasu, K.F. Mortel, Effects of aging on cerebral blood flow in dementia, *J. Am. Geriatr. Soc.* 32 (1984), <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1984.tb05850.x>.
3. R.L. Grubb, M.E. Raichle, M.H. Gado, J.O. Eichling, C.P. Hughes, Cerebral blood flow, oxygen utilization, and blood volume in dementia, *Neurology* 27 (1977), <https://doi.org/10.1212/wnl.27.10.905>.
4. J. Parkes, C. Marsden, J. Rees, G. Curzon, B. Kantamaneni, R. Knill-Jones, et al., Parkinson's disease, cerebral arteriosclerosis, and senile dementia: clinical features and response to levodopa, *QJM: Int. J. Med.* 43 (1974), <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.qjmed.a067377>.
5. R.J. Marttila, U.K. Rinne, Dementia in Parkinson's disease, *Acta Neurol. Scand.* 54 (1976), <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1976.tb04375.x>.
6. T. Miyakawa, S. Sumiyoshi, E. Murayama, M. Deshimaru, Ultrastructure of capillary plaque-like degeneration in senile dementia, *Acta Neuropathol.* 29 (1974), <https://doi.org/10.1007/BF00685258>.
7. H. Demopoulos, E. Flamm, D. Pietronigro, M. Seligman, The free radical pathology and the microcirculation in the major central nervous system disorders, *Acta Physiol. Scand.* 110 (1980).
8. J. Clausen, Dementia syndromes and the lipid metabolism, *Acta Neurol. Scand.* 70 (1984), <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1984.tb00835.x>.
9. A.a. Mellors, A. Tappel, The inhibition of mitochondrial peroxidation by ubiquinone and ubiquinol, *J. Biol. Chem.* 241 (1966).
10. S. Marubayashi, D. Kiyohiko, Y. Kazuo, K. Takashi, Changes in the levels of endogenous coenzyme Q homologs,  $\alpha$ -tocopherol, and glutathione in rat liver after hepatic ischemia and reperfusion, and the effect of pretreatment with coenzyme Q10, *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 797 (1984), [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(84\)90375-1](https://doi.org/10.1016/0304-4165(84)90375-1).
11. M. Suno, A. Nagaoka, Inhibition of brain mitochondrial swelling by idebenone, *Arch. Gerontol. Geriatr.* 8 (1989), [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(89\)90011-3](https://doi.org/10.1016/0167-4943(89)90011-3).
12. M. Suno, A. Nagaoka, Inhibition of lipid peroxidation by a novel compound (CV-2619) in brain mitochondria and mode of action of the inhibition, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 125 (1984), [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(84\)91389-5](https://doi.org/10.1016/0006-291x(84)91389-5).
13. M. Suno, A. Nagaoka, Inhibition of lipid peroxidation by idebenone in brain mitochondria in the presence of succinate, *Arch. Gerontol. Geriatr.* 8 (1989), [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(89\)90010-1](https://doi.org/10.1016/0167-4943(89)90010-1).
14. M. Suno, M. Shibota, A. Nagaoka, Effects of idebenone on lipid peroxidation and hemolysis in erythrocytes of stroke-prone spontaneously hypertensive rats, *Arch. Gerontol. Geriatr.* 8 (1989), [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(89\)90012-5](https://doi.org/10.1016/0167-4943(89)90012-5).
15. M. Suno, Z. Terashita, A. Nagaoka, Inhibition of platelet aggregation by idebenone and the mechanism of the inhibition, *Arch. Gerontol. Geriatr.* 8 (1989), [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(89\)90013-7](https://doi.org/10.1016/0167-4943(89)90013-7).
16. Y. Nagai, K. Yoshida, S. Narumi, S. Tanayama, A. Nagaoka, Brain distribution of idebenone and its effect on local cerebral glucose utilization in rats, *Arch. Gerontol. Geriatr.* 8 (1989), [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(89\)90008-3](https://doi.org/10.1016/0167-4943(89)90008-3).
17. Y. Kiyota, K. Hamajo, M. Miyamoto, A. Nagaoka, Effect of idebenone (CV-2619) on memory impairment observed in passive avoidance task in rats with cerebral embolization, *Jpn. J. Pharmacol.* 37 (1985), <https://doi.org/10.1254/jjp.37.300>.
18. N. Yamazaki, T. Yomei, A. Nagaoka, Y. Nagawa, Beneficial effect of idebenone (CV-2619) on cerebral ischemia-induced amnesia in rats, *Jpn. J. Pharmacol.* 36 (1984), <https://doi.org/10.1254/jjp.36.349>.
19. A. Nagaoka, M. Kakihana, K. Fujiwara, Effects of idebenone on neurological deficits following cerebrovascular lesions in stroke-prone spontaneously hypertensive rats, *Arch. Gerontol. Geriatr.* 8 (1989), [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(89\)90003-4](https://doi.org/10.1016/0167-4943(89)90003-4).
20. A. Nagaoka, A. Shino, M. Kakihana, H. Iwatsuka, Inhibitory effect of idebenone (CV-2619), a novel compound, on vascular lesions in hypertensive rats, *Jpn. J. Pharmacol.* 36 (1984), <https://doi.org/10.1254/jjp.36.291>.
21. Y. Kiyota, M. Miyamoto, A. Nagaoka, Protective effect of idebenone against hypoxia in mice, *Arch. Gerontol. Geriatr.* 8 (1989), [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(89\)90006-x](https://doi.org/10.1016/0167-4943(89)90006-x).
22. M. Miyamoto, A. Nagaoka, Effects of idebenone, a cerebral metabolism activator, on muricidal behavior in rats with raphe lesions, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 27 (1987), [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(87\)90579-x](https://doi.org/10.1016/0091-3057(87)90579-x).
23. N. Yamazaki, M. Nomura, A. Nagaoka, Y. Nagawa, Idebenone improves learning and memory impairment induced by cholinergic or serotonergic dysfunction in rats, *Arch. Gerontol. Geriatr.* 8 (1989), [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(89\)90005-8](https://doi.org/10.1016/0167-4943(89)90005-8).
24. A. Nagaoka, M. Suno, M. Shibota, M. Kakihana, Effects of idebenone on neurological deficits, local cerebral blood flow, and energy metabolism in rats with experimental cerebral ischemia, *Arch. Gerontol. Geriatr.* 8 (1989), [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(89\)90002-2](https://doi.org/10.1016/0167-4943(89)90002-2).
25. M. Kakihana, N. Yamazaki, A. Nagaoka, Effects of idebenone (CV-2619) on the concentrations of acetylcholine and choline in various brain regions of rats with cerebral ischemia, *Jpn. J. Pharmacol.* 36 (1984), <https://doi.org/10.1254/jjp.36.357>.
26. A. Nagaoka, Y. Nagai, N. Yamazaki, M. Miyamoto, Y. Kiyota, Beneficial effects of idebenone on memory impairment in rats, *Drug Dev. Res.* 14 (1988), <https://doi.org/10.1254/jjp.36.349>.
27. S. Narumi, Y. Nagai, M. Kakihana, N. Yamazaki, A. Nagaoka, Y. Nagawa, Effects of idebenone (CV-2619) on metabolism of monoamines, especially serotonin, in the brain of normal rats and rats with cerebral ischemia, *Jpn. J. Pharmacol.* 37 (1985), <https://doi.org/10.1254/jjp.37.235>.
28. N. Yamazaki, Y. Kiyota, Y. Take, M. Miyamoto, Y. Nagawa, A. Nagaoka, Effects of idebenone on memory impairment induced in ischemic and embolization models of cerebrovascular disturbance in rats, *Arch. Gerontol. Geriatr.* 8 (1989), [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(89\)90004-6](https://doi.org/10.1016/0167-4943(89)90004-6).
29. Y. Sugiyama, T. Fujita, M. Matsumoto, K. Okamoto, I. Imada, Effects of idebenone (CV-2619) and its metabolites on respiratory activity and lipid peroxidation in brain mitochondria from rats and dogs, *J. Pharmacobio-Dyn* 8 (1985), <https://doi.org/10.1248/bpb1978.8.1006>.
30. I. Imada, T. Fujita, Y. Sugiyama, K. Okamoto, Y. Kobayashi, Effects of idebenone and related compounds on respiratory activities of brain mitochondria, and on lipid peroxidation of their membranes, *Arch. Gerontol. Geriatr.* 8 (1989), [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(89\)90014-9](https://doi.org/10.1016/0167-4943(89)90014-9).
31. H. Torii, K. Yoshida, T. Kobayashi, T. Tsukamoto, S. Tanayama, Disposition of idebenone (CV-2619), a new cerebral metabolism improving agent, in rats and dogs, *J. Pharmacobio-Dyn* 8 (1985), <https://doi.org/10.1248/bpb1978.8.457>.
32. N. Gueven, K. Woolley, J. Smith, Border between natural product and drug: comparison of the related benzoquinones idebenone and coenzyme Q10, *Redox Biology* 4 (2015), <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.009>.
33. R.H. Haefeli, M. Erb, A.C. Gemperli, D. Robay, I.C. Fruh, C. Anklin, et al., NQ01-dependent redox cycling of idebenone: effects on cellular redox potential and energy levels, *PLoS One* 6 (2011), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017963>.

- 34 V. Giorgio, V. Petronilli, A. Ghelli, V. Carelli, M. Rugolo, G. Lenaz, et al., The effects of idebenone on mitochondrial bioenergetics, *Biochim. Biophys. Acta Bioenerg.* 1817 (2012), <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2011.10.012>.
35. S.M. Jaber, X.G. Shealinna, J.L. Milstein, J.W. VanRyzin, J. Waddell, B.M. Polster, Idebenone has distinct effects on mitochondrial respiration in cortical astrocytes compared to cortical neurons due to differential NQO1 activity, *J. Neurosci.* 40 (2020), <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1632-17.2020>.
36. A.T. Dinkova-Kostova, W.D. Holtzclaw, R.N. Cole, K. Itoh, N. Wakabayashi, Y. Katoh, et al., Direct evidence that sulfhydryl groups of Keap1 are the sensors regulating induction of phase 2 enzymes that protect against carcinogens and oxidants, *Proc. Natl. Acad. Sci. Unit. States Am.* 99 (2002), <https://doi.org/10.1073/pnas.172398899>.
37. S. Shastri, T. Shinde, S.S. Sohal, N. Gueven, R. Eri, Idebenone protects against acute murine colitis via antioxidant and anti-inflammatory mechanisms, *Int. J. Mol. Sci.* 21 (2020), <https://doi.org/10.3390/ijms21020484>.
38. S. Jaber, B.M. Polster, Idebenone and neuroprotection: antioxidant, pro-oxidant, or electron carrier? *J. Bioenerg. Biomembr.* 47 (2015) <https://doi.org/10.1007/s10863-014-9571-y>.
39. L. Montenegro, M.N. Modica, L. Salerno, A.M. Panico, L. Crasci, G. Puglisi, et al., In vitro antioxidant activity of idebenone derivative-loaded solid lipid nanoparticles, *Molecules* 22 (2017), <https://doi.org/10.3390/molecules22060887>.
40. H. Zhai, M. Cordoba-Diaz, C. Wa, X. Hui, H.I. Maibach, Determination of the antioxidative capacity of an antioxidant complex and idebenone: an in vitro rapid and sensitive method, *J. Cosmet. Dermatol.* 7 (2008), <https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2008.00370.x>.
41. S.M. Cardoso, C. Pereira, C.R. Oliveira, The protective effect of vitamin E, idebenone and reduced glutathione on free radical mediated injury in rat brain synaptosomes, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 246 (1998), <https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.8563>.
42. I. Semsei, K. Nagy, I.Z. Nagy, In Vitro Studies on the OH• and O2•- Free Radical Scavenger Properties of Idebenone in Chemical Systems, vol. 11, *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 1990, [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(90\)90064-d](https://doi.org/10.1016/0167-4943(90)90064-d).
43. H. Rauchov´a, M. Vrbacký, C. Bergamini, R. Fato, G. Lenaz, J. Houštek, et al., Inhibition of glycerophosphate-dependent H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> generation in brown fat mitochondria by idebenone, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 339 (2006), <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.11.035>.
44. A. Mordente, G.E. Martorana, G. Minotti, B. Giardina, Antioxidant properties of 2,3-dimethoxy-5-methyl-6-(10-hydroxydecyl)-1, 4-benzoquinone (idebenone), *Chem. Res. Toxicol.* 11 (1998), <https://doi.org/10.1021/tx970136j>.
45. P. Lin, J. Liu, M. Ren, K. Ji, L. Li, B. Zhang, et al., Idebenone protects against oxidized low density lipoprotein induced mitochondrial dysfunction in vascular endothelial cells via GSK3β/β-catenin signalling pathways, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 465 (2015), <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.08.058>.
46. D.M. Fash, O.M. Khdour, S.J. Sahdeo, R. Goldschmidt, J. Jaruvangsanti, S. Dey, et al., Effects of alkyl side chain modification of coenzyme Q10 on mitochondrial respiratory chain function and cytoprotection, *Bioorg. Med. Chem.* 21 (2013), <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.01.075>.
47. S. Ranganathan, G.G. Harmison, K. Meyertholen, M. Pennuto, B.G. Burnett, K. H. Fischbeck, Mitochondrial abnormalities in spinal and bulbar muscular atrophy, *Hum. Mol. Genet.* 18 (2009), <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn310>.
48. W. Jiang, H. Geng, X. Lv, J. Ma, F. Liu, P. Lin, et al., Idebenone protects against atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice via activation of the Sirt3-10.1007/s10557-020-07018-5.
49. N.A.A. Baky, Z.F. Zaidi, A.J. Fatani, M.M. Sayed-Ahmed, H. Yaqub, Nitric oxide pros and cons: the role of L-arginine, a nitric oxide precursor, and idebenone, a coenzyme-Q analogue in ameliorating cerebral hypoxia in rat, *Brain Res. Bull.* 83 (2010), <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2010.07.004>.
50. H. Yokoyama, N. Tsuchihashi, T. Ogata, M. Hiramatsu, N. Mori, An analysis of the intracerebral ability to eliminate a nitroxide radical in the rat after administration of idebenone by *in vivo* rapid scan electron spin resonance spectrometer, *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 4 (1996), <https://doi.org/10.1007/BF01772013>.
51. F.D. Heitz, M. Erb, C. Anklin, D. Robay, V. Pernet, N. Gueven, Idebenone protects against retinal damage and loss of vision in a mouse model of Leber's hereditary optic neuropathy, *PLoS One* 7 (2012), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045182>.
52. J. Boni, A. Maugeri, G. Zingali, L. Ramelli, S. Gherardi, Steady-state pharmacokinetics of idebenone in healthy volunteers, *Arch. Gerontol. Geriatr.* 15 (1992), [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(92\)90055-9](https://doi.org/10.1016/0167-4943(92)90055-9).
53. C. Becker, K. Bray-French, J. Drewe, Pharmacokinetic evaluation of idebenone, *Exp. Opin. Drug Metabol. Toxicol.* 6 (2010), <https://doi.org/10.1517/17425255.2010.530656>.
54. J. Kucharsk´a, A. Gvozdi´akov´a, F. Simko, Simvastatin decreased coenzyme Q in the left ventricle and skeletal muscle but not in the brain and liver in L-NAME-induced hypertension, *Physiol. Res.* 56 (2007).
55. G. Wu, Y.-Z. Fang, S. Yang, J.R. Lupton, N.D. Turner, Glutathione metabolism and its implications for health, *J. Nutr.* 134 (2004), <https://doi.org/10.1093/jn/134.3.489>.
56. N.A.H. Sadik, N.A. El-Boghdady, N.N. Omar, H.A. Al-Hamid, Esculetin and idebenone ameliorate galactose-induced cataract in a rat model, *J. Food Biochem.* (2020), <https://doi.org/10.1111/jfbc.13230>.
57. K. Nagy, I. Zs-Nagy, The effects of idebenone on the superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in liver and brain homogenates, as well as in brain synaptosomal and mitochondrial fractions, *Arch. Gerontol. Geriatr.* 11 (1990), [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(90\)90073-F](https://doi.org/10.1016/0167-4943(90)90073-F).
58. J. Peng, H. Wang, Z. Gong, X. Li, L. He, Q. Shen, et al., Idebenone attenuates cerebral inflammatory injury in ischemia and reperfusion via dampening NLRP3 inflammasome activity, *Mol. Immunol.* 123 (2020), <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2020.04.013>.
59. S. Petrillo, J. D'Amico, P. La Rosa, E.S. Bertini, F. Piemonte, Targeting NRF2 for the treatment of Friedreich's ataxia: a comparison among drugs, *Int. J. Mol. Sci.* 20 (2019), <https://doi.org/10.3390/ijms20205211>.
60. K.J. Llewellyn, A. Nalbandian, A. Gomez, D. Wei, N. Walker, V.E. Kimonis, Administration of CoQ10 analogue ameliorates dysfunction of the mitochondrial respiratory chain in a mouse model of Angelman syndrome, *Neurobiol. Dis.* 76 (2015), <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.01.005>.
61. J.B. Perry, G.N. Davis, M.E. Allen, M. Makrecka-Kuka, M. Dambrova, R. W. Grange, et al., Cardioprotective effects of idebenone do not involve ROS scavenging: evidence for mitochondrial complex I bypass in ischemia/reperfusion injury, *J. Mol. Cell. Cardiol.* 135 (2019), <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2019.08.010>.
62. L.C. L´opez, C.M. Quinzii, E. Area, A. Naini, S. Rahman, M. Schuelke, et al., Treatment of CoQ10 deficient fibroblasts with ubiquinone, CoQ analogs, and vitamin C: time- and compound-dependent effects, *PLoS One* 5 (2010), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011897>.
63. K. Haginoya, S. Miyabayashi, M. Kikuchi, A. Kojima, K. Yamamoto, K. Omura, et al., Efficacy of idebenone for respiratory failure in a patient with Leigh syndrome: a long-term follow-up study, *J. Neurol. Sci.* 278 (2009), <https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.11.008>.
64. N. Watzke, K. Diekert, P. Obrdlík, Electrophysiology of respiratory chain complexes and the ADP-ATP exchanger in native mitochondrial membranes, *Biochemistry* 49 (2010), <https://doi.org/10.1021/bi1011755>.
65. J.-J. Brière, D. Schlemmer, D. Chretien, P. Rustin, Quinone analogues regulate mitochondrial substrate competitive oxidation, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 316 (2004), <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.03.002>.
66. M.D. Esposti, A. Ngo, A. Ghelli, B. Benelli, V. Carelli, H. McLennan, et al., The interaction of Q analogs, particularly hydroxydecyl benzoquinone (idebenone), with the respiratory complexes of heart mitochondria, *Arch. Biochem. Biophys.* 330 (1996), <https://doi.org/10.1006/abbi.1996.0267>.
67. H. Rauchov´a, Z. Drahota, C. Bergamini, R. Fato, G. Lenaz, Modification of respiratory-chain enzyme activities in brown adipose tissue mitochondria by idebenone (hydroxydecyl-ubiquinone), *J. Bioenerg. Biomembr.* 40 (2008), <https://doi.org/10.1007/s10863-008-9134-1>.
68. H. Rauchov´a, M. Vokurkov´a, Z. Drahota, Idebenone-induced recovery of glycerol-3-phosphate and succinate oxidation inhibited by digitonin, *Physiol. Res.* 61 (2012), <https://doi.org/10.33549/physiolres.932318>.
69. R.M. Chin, T. Panavas, J.M. Brown, K.K. Johnson, Patient-derived lymphoblastoid cell lines harboring mitochondrial DNA mutations as tool for small molecule drug discovery, *BMC Res. Notes* 11 (2018), <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3297-6>.
70. P. Cortelli, P. Montagna, G. Pierangeli, R. Lodi, P. Barboni, R. Liguori, et al., Clinical and brain bioenergetics improvement with idebenone in a patient with Leber's hereditary optic neuropathy: a clinical and 31P-MRS study, *J. Neurol. Sci.* 148 (1997), [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(96\)00311-5](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(96)00311-5).
71. Y. Sugiyama, T. Fujita, Stimulation of the respiratory and phosphorylating activities in rat brain mitochondria by idebenone (CV-2619), a new agent improving cerebral metabolism, *FEBS Lett.* 184 (1985), [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(85\)80650-5](https://doi.org/10.1016/0014-5793(85)80650-5).
72. J. Augustyniak, J. Lenart, M. Zychowicz, P.P. Stepien, L. Buzanska, Mitochondrial biogenesis and neural differentiation of human iPSC is modulated by idebenone in a developmental stage-dependent manner, *Biogerontology* 18 (2017), <https://doi.org/10.1007/s10522-017-9718-4>.
73. J. Gil, S. Almeida, C.R. Oliveira, A.C. Rego, Cytosolic and mitochondrial ROS in staurosporine-induced retinal cell apoptosis, *Free Radic. Biol. Med.* 35 (2003), <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2003.08.022>.
74. A. Yan, Z. Liu, L. Song, X. Wang, Y. Zhang, N. Wu, et al., Idebenone alleviates neuroinflammation and modulates microglial polarization in LPS-stimulated BV2 cells and MPTP-induced Parkinson's disease mice, *Front. Cell. Neurosci.* 12 (2019), <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00529>.
75. H. Wang, Z. Xu, A. Wu, Y. Dong, Y. Zhang, Y. Yue, et al., 2-Deoxy-D-Glucose enhances anesthetic effects in mice, *Anesth. Analg.* 120 (2015), <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000000520>.
76. K. Hirai, H. Hayako, K. Kato, M. Miyamoto, Idebenone protects hippocampal neurons against amyloid β-peptide-induced neurotoxicity in rat primary cultures, *N. Schmied. Arch. Pharmacol.* 358 (1998), <https://doi.org/10.1007/pl00005296>.
77. C. Angebault, N. Gueguen, V. Desquiere-Dumas, A. Chevrolier, V. Guillet, C. Verny, et al., Idebenone increases mitochondrial complex I activity in fibroblasts from LHON patients while producing

- contradictory effects on respiration, *BMC Res. Notes* 4 (2011), <https://doi.org/10.1186/1756-0500-4-557>.
78. V. Giorgio, M. Schiavone, C. Galber, M. Carini, T. Da Ros, V. Petronilli, et al., The idebenone metabolite Q510 restores electron transfer in complex I and coenzyme Q defects, *Biochim. Biophys. Acta Bioenerg.* 1859 (2018/09/01/2018), <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2018.04.006>.
79. M. Erb, B. Hoffmann-Enger, H. Deppe, M. Soeberdt, R.H. Haefeli, C. Rummey, et al., Features of idebenone and related short-chain quinones that rescue ATP levels under conditions of impaired mitochondrial complex I, *PLoS One* 7 (2012), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036153>.
80. Z. Feng, J. Smith, N. Güven, J. Quirino, Metabolic stability of new mito-protective short-chain naphthoquinones, *Pharmaceuticals* 13 (2020), <https://doi.org/10.3390/ph13020029>, 02/12.
81. J. Tiefenbach, L. Magomedova, J. Liu, A.A. Reunov, R. Tsai, N.S. Eappen, et al., Idebenone and coenzyme Q10 are novel PPAR $\alpha$ / $\gamma$  ligands, with potential for treatment of fatty liver diseases, *Disease Models & Mechanisms* 11 (2018), <https://doi.org/10.1242/dmm.034801>.
82. A. Tomilov, S. Allen, C.K. Hui, A. Bettaieb, G. Cortopassi, Idebenone is a cytoprotective insulin sensitizer whose mechanism is Shc inhibition, *Pharmacol. Res.* 137 (2018), <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.09.024>.
83. T. Ersahin, N. Tuncbag, R. Cetin-Atalay, The PI3K/AKT/mTOR interactive pathway, *Mol. Biosyst.* 11 (2015), <https://doi.org/10.1039/C5MB00101C>.
84. Z. Zhang, L. Yao, J. Yang, Z. Wang, G. Du, PI3K/Akt and HIF-1 signaling pathway in hypoxia-ischemia, *Mol. Med. Rep.* 18 (2018), <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9375>.
85. K. Kovacs, A. Vaczy, K. Fekete, P. Kovari, T. Atlasz, D. Reglodi, et al., PARP inhibitor protects against chronic hypoxia/reoxygenation-induced retinal injury by regulation of MAPKs, HIF1 $\alpha$ , Nrf2, and NFKB, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 60 (2019), <https://doi.org/10.1167/iovs.18-25936>.
86. F. Gallyas Jr., B. Sumegi, C. Szabo, Role of Akt activation in PARP inhibitor resistance in cancer, *Cancers* 12 (2020), <https://doi.org/10.3390/cancers12030532>.
87. N. Zhang, X. Liu, L. Zhuang, X. Liu, H. Zhao, Y. Shan, et al., Berberine decreases insulin resistance in a PCOS rats by improving GLUT4: dual regulation of the PI3K/AKT and MAPK pathways, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 110 (2020), <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.104544>.
88. Q. Yang, A. Vijayakumar, B.B. Kahn, Metabolites as regulators of insulin sensitivity and metabolism, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 19 (2018), <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0044-8>.
89. Y. Liu, L. Tie, Apolipoprotein M and sphingosine-1-phosphate complex alleviates TNF- $\alpha$ -induced endothelial cell injury and inflammation through PI3K/AKT signaling pathway, *BMC Cardiovasc. Disord.* 19 (2019), <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1263-4>.
90. J.R. Krycer, L.J. Sharpe, W. Luu, A.J. Brown, The Akt-SREBP nexus: cell signaling meets lipid metabolism, *Trends in Endocrinology & Metabolism* 21 (2010), <https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.01.001>.
91. Y.C. Chae, V. Vaira, M.C. Caino, H.-Y. Tang, J.H. Seo, A.V. Kossenkov, et al., Mitochondrial Akt regulation of hypoxic tumor reprogramming, *Canc. Cell* 30 (2016), <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.07.004>.
92. D. Lei, Z. Shao, X. Zhou, H. Yuan, Synergistic neuroprotective effect of rasagiline and idebenone against retinal ischemia-reperfusion injury via the Lin28-let-7-Dicer pathway, *Oncotarget* 9 (2018), <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24343>.
93. N. Shyh-Chang, H. Zhu, T. Yvanka de Soysa, G. Shinoda, Marc T. Seligson, Kaloyan M. Tsanov, et al., Lin28 enhances tissue repair by reprogramming cellular metabolism, *Cell* 155 (2013), <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.09.059>.
94. W. Peter, Reddian, "Lin28: time for tissue repair, *Cell* 155 (2013), <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.10.025>.
95. H. Zhu, N. Shyh-Chang, Ayellet V. Segrè, G. Shinoda, Samar P. Shah, William S. Einhorn, et al., The lin28/let-7 Axis regulates glucose metabolism, *Cell* 147 (2011), <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.08.033>.
96. M.D. Burkhalter, Y. Morita, K.L. Rudolph, Lin28a – boost your energy for youthful regeneration, *EMBO J.* 33 (2014), <https://doi.org/10.1002/embj.201387363>
97. T. Nabeshima, A. Nitta, K. Fujii, T. Kameyama, T. Hasegawa, Oral administration of NGF synthesis stimulators recovers reduced brain NGF content in aged rats and cognitive dysfunction in basal – forebrain – lesioned rats, *Gerontology* 40 (1994), <https://doi.org/10.1159/000213627> suppl 2.
98. X.-W. Wang, Q. Li, C.-M. Liu, P.A. Hall, J.-J. Jiang, C.D. Katchis, et al., Lin28 signaling supports mammalian PNS and CNS axon regeneration, *Cell Rep.* 24 (2018), <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.07.105>.
99. T. Klopstock, P. Yu-Wai-Man, K. Dimitriadis, J. Rouleau, S. Heck, M. Bailie, et al., A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy, *Brain* 134 (2011), <https://doi.org/10.1093/brain/awr170>.
100. V. Carelli, M. Carbonelli, I.F. de Coo, A. Kawasaki, T. Klopstock, W.A. Lagrèze, et al., International consensus statement on the clinical and therapeutic management of leber hereditary optic neuropathy, *J. Neuro Ophthalmol.* 37 (2017), <https://doi.org/10.1097/wno.0000000000000570>.
101. E. Wieland, M. Oellerich, F. Braun, E. Schütz, c-fos and c-jun mRNA expression in a pig liver model of ischemia/reperfusion: effect of extended cold storage and the antioxidant idebenone, *Clin. Biochem.* 33 (2000), [https://doi.org/10.1016/S0009-9120\(00\)00070-9](https://doi.org/10.1016/S0009-9120(00)00070-9).
102. S.P. Chapela, H.I. Burgos, A.I. Salazar, I. Nieves, N. Kriguer, C.A. Stella, Biochemical study of idebenone effect on mitochondrial metabolism of yeast, *Cell Biol. Int.* 32 (2008), <https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2007.08.003>.
103. S.A. Ali, H.F. Aly, L.M. Faddah, Z.F. Zaidi, Dietary supplementation of some antioxidants against hypoxia, *World J. Gastroenterol.* 18 (2012), <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i44.6379>.
104. T.L. Place, F.E. Domann, A.J. Case, Limitations of oxygen delivery to cells in culture: an underappreciated problem in basic and translational research, *Free Radic. Biol. Med.* 113 (2017), <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.003>.
105. L. Zheng, C.J. Kelly, S.P. Colgan, Physiologic hypoxia and oxygen homeostasis in the healthy intestine. A review in the theme: cellular responses to hypoxia, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 309 (2015), <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00191.2015>.
106. L.P. Blanco, H.L. Pedersen, X. Wang, Y.L. Lightfoot, N. Seto, C. Carmona-Rivera, et al., Improved mitochondrial metabolism and reduced inflammation following attenuation of murine lupus with coenzyme Q10 analog idebenone, *Arthritis & Rheumatology* 72 (2020), <https://doi.org/10.1002/art.41128>.
107. A.L. Hill, D.A. Lowes, N.R. Webster, C.C. Sheth, N.A.R. Gow, H.F. Galley, Regulation of pentraxin-3 by antioxidants, *Br. J. Anaesth.* 103 (2009), <https://doi.org/10.1093/bja/aep298>.
108. L.M. Fadda, H. Hagar, A.M. Mohamed, H.M. Ali, Quercetin and idebenone ameliorate oxidative stress, inflammation, DNA damage, and apoptosis induced by titanium dioxide nanoparticles in rat liver, *Dose-Response* 16 (2018), <https://doi.org/10.1177/1559325818812188>.
109. F. Lauro, S. Ilari, L.A. Giancotti, C.A. Ventura, C. Morabito, M. Gliozzi, et al., Pharmacological effect of a new idebenone formulation in a model of carrageenan-induced inflammatory pain, *Pharmacol. Res.* 111 (2016), <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.07.043>.
110. T. McGarry, M. Biniecka, D.J. Veale, U. Fearon, Hypoxia, oxidative stress and inflammation, *Free Radic. Biol. Med.* 125 (2018), <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.042>.
111. B.A. Aguilar-López, M.M.B. Moreno-Altamirano, H.M. Dockrell, M.R. Duchon, F. J. Sánchez-García, Mitochondria: an integrative hub coordinating circadian rhythms, metabolism, the microbiome, and immunity, *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 8 (2020), <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00051>.
112. W. Li, T. Cao, C. Luo, J. Cai, X. Zhou, X. Xiao, et al., Crosstalk between ER stress, NLRP3 inflammasome, and inflammation, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 104 (2020), <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10614-y>.
113. J. Grootjans, A. Kaser, R.J. Kaufman, R.S. Blumberg, The unfolded protein response in immunity and inflammation, *Nat. Rev. Immunol.* 16 (2016), <https://doi.org/10.1038/nri.2016.62>.
114. S. Bababeygy, M. Wang, K. Khaderi, A. Sadun, Visual improvement with the use of idebenone in the treatment of Wolfram syndrome, *J. Neuro Ophthalmol.* 32 (2012), <https://doi.org/10.1097/WNO.0b013e318273c102>.
115. M.T. Pallotta, G. Tascini, R. Crispoldi, C. Orabona, G. Mondanelli, U. Grohmann, et al., Wolfram syndrome, a rare neurodegenerative disease: from pathogenesis to future treatment perspectives, *J. Transl. Med.* 17 (2019), <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1993-1>.
116. S. Shastri, T. Shinde, A.P. Perera, N. Gueven, R. Eri, Idebenone protects against spontaneous chronic murine colitis by alleviating endoplasmic reticulum stress and inflammatory response, *Biomedicines* (2020), <https://doi.org/10.3390/biomedicines8100384>.



Восполнение дефицита коэнзима Q10<sup>1</sup>



Восстановление нарушенного энергообмена нейронов<sup>2,3</sup>

# Живи активно, мысли ясно!



Видимая эффективность с первых дней приема<sup>4,5</sup>



Ноотропное и антиастеническое действие<sup>5</sup>

## НОБЕН®



Регистрационный номер: ЛСР – 005240/09.

Международное непатентованное или группировочное наименование: идебенон. **Лекарственная форма:** капсулы, 30 мг.

**Показания к применению:** при лечении когнитивных и поведенческих нарушений, в результате патологии головного мозга сосудистого и дегенеративного происхождения. При лечении когнитивных и поведенческих нарушений на фоне цереброваскулярной недостаточности и возрастных инволюционных изменений головного мозга. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к идебенону или другим компонентам препарата, хроническая почечная недостаточность, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, возраст до 18 лет. **С осторожностью:** должен с осторожностью использоваться при указании в анамнезе на геморрагический инсульт или у пациентов, которые получают антикоагулянты. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** безопасность применения препарата у беременных женщин не установлена. Применение препарата при беременности возможно, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Применение препарата в период кормления грудью противопоказано. При необходимости применения препарата в период грудного вскармливания, кормление грудью следует прекратить. **Способ применения и дозы:** внутрь, после еды (последний прием не позднее 17 ч). По 30 мг (1 капсула) 2-3 раза в сутки. Курс лечения определяется врачом. **Побочное действие\*:** назофарингит; кашель; диарея; боль в спине. Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по медицинскому применению. **Передозировка:** симптомы: усиление выраженности дозозависимых побочных явлений. Лечение: при необходимости назначают активированный уголь и проводят симптоматическую терапию. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** не установлено. **Особые указания\*:** метаболиты идебенона могут вызвать хромотурию, не требующую изменения дозы или отмены лечения. Однако, для исключения маскирующих заболеваний, при хромотурии необходим общий анализ мочи. **Влияние лекарственного препарата на способность управлять транспортными средствами, механизмами:** в период лечения пациентам необходимо отказаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, такими как, управление транспортными средствами, обслуживание движущихся механизмов или использование сложной техники. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту.

\*Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

СИП от 08.04.2021 на основании ИМП от 26.02.2021.

1. Idebenone. A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Use in Age-Related Cognitive Disorders. Jane C. Gillis, Paul Benfield and Donna McTavish. Adis International Limited, Auckland, New Zealand. — 2. Rouslan G. Efremov, Rozbeh Baradaran, Leonid A. Sazanov. The architecture of respiratory complex I (En) // Nature. — 2010/05. — Т. 465, вып. 7297. — С. 441–445. — ISSN 1476-4687. — DOI:10.1038/nature09066. 3. Дамулин И.В. Применение идебенона (нобена) в неврологической практике. Журн неврол и психиатр 2006; 106: 66–71. 4. Музыченко А.П., Краснослободцева Л.А. и др. Действие Нобена при органическом эмоционально-лабильном (астеническом) расстройстве: клинические и нейрофизиологические аспекты. Клиническая фармакология. 2008 - №1. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Нобен® (идебенон), капсулы 30 мг, от 26.02.2021.

Информация предоставлена исключительно для медицинских и фармацевтических работников

ООО «Эбботт Лэбораториз», 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис», Тел.: +7 (495) 258 42 80, факс: +7 (495) 258 42 81, www.ru.abbott

РЕКЛАМА

RUS2202026 (v1.2)

# СОЛПАДЕИН ФАСТ. ОСВОБОДИТЕСЬ ОТ БОЛИ!

gsk



РУ П N014417/01  
от 18.11.2008



**РАСТВОРИМАЯ ФОРМА, КОТОРАЯ ПОМОГАЕТ  
БЫСТРЕЕ СПРАВЛЯТЬСЯ С БОЛЬЮ<sup>1,2,3</sup>**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Солпадеин Фаст таблетки растворимые. РУ П N014577/01 от 05.11.2008.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Солпадеин Фаст таблетки, покрытые оболочкой. РУ П N014417/01 от 18.11.2008.

3. Moller PL, Norholt SE, Ganry HE et al. Time to onset of analgesia and analgesic efficacy of effervescent acetaminophen 1000mg compared to tablet acetaminophen 1000 mg in post-operative dental pain. A single-dose, double blind, randomized, placebo-controlled study. J Clin Pharmacol 2000;40:370-378.

АО «ГлаксосмитКляйн Хелскер», РФ, 123112, г. Москва, Пресненская наб. 10, пом. III, ком. 9, эт. 6. Тел.: 8 495 777 98 50. PM-RU-SOLP-22-00002.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СОТРУДНИКОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ