

# Нарушения клеточной энергетики при заболеваниях нервной системы

*С.Н. Иллариошкин*

Нарушения клеточной энергетики представляют собой один из универсальных механизмов повреждения нейронов при острых и хронических заболеваниях центральной нервной системы. Первичная энергетическая недостаточность имеет место у пациентов с митохондриальными энцефаломиопатиями, тогда как вторичные нарушения окислительного фосфорилирования развиваются в рамках патогенетических каскадов, характерных для церебральной ишемии, болезни Паркинсона и других форм нейродегенеративной патологии, гипоксических поражений мозга и т.д. Лечение указанных заболеваний должно включать воздействие на различные уровни энергетического метаболизма клетки. В рамках применяемого терапевтического комплекса большое значение в последнее время придается препаратам, стабилизирующим дыхательную цепь митохондрий и обладающим дополнительным антиоксидантным действием (коэнзим Q10 и его структурный аналог идебенон).

**Ключевые слова:** нейроны, энергетический метаболизм, митохондрии, заболевания центральной нервной системы, идебенон.

Нарушения клеточной энергетики представляют собой один из универсальных патофизиологических механизмов, играющих ключевую роль в развитии поражения центральной нервной системы (ЦНС) при нейродегенеративных, цереброваскулярных, демиелинизирующих, дисметаболических и других заболеваниях. Причина этого кроется в том, что нейроны являются самым “энергезависимым” типом клеток в организме, метаболические потребности которых в решающей степени обеспечиваются за счет окислительного фосфорилирования.

Можно выделить несколько факторов, делающих нейроны основной мишенью патологического процесса при нарушениях энергетической функции митохондрий:

- преимущественно аэробное окисление субстратов в ЦНС (мозг составляет лишь около 2% массы тела, но потребляет до 20% поступающего в организм кислорода);
- значительное число процессов в клетках мозга, требующих больших затрат энергии (поддержание мембранного потенциала, нейротрансмиссия и выделение синаптических пузырьков, аксональный транспорт, длина пути которого в некоторых типах нейронов может достигать 1 м и т.д.);
- высокое содержание в веществе мозга полиненасыщенных жирных кислот, способствующих реакциям перекисного окисления липидов;
- высокая концентрация ионов Fe и относительный дефицит антиоксидантных субстратов (глутатион и др.) в клетках мозга;
- постмитотическая природа нейронов (отсутствие клеточных делений и характерной для митозов мембранной динамики способствует накоплению дефектов митохон-

дриальной ДНК и формированию патологических белковых включений).

На рис. 1 схематично представлены основные механизмы поддержания структурно-функциональной целостности нейрона в норме и их нарушение при развитии энергетической недостаточности. Как видно на данной схеме, ведущую роль в жизнеобеспечении нейрона играет стабильный магниевый блок глутаматных NMDA-рецепторов, который обеспечивается за счет поддержания мембранного потенциала и деятельности Na/K-АТФаз; большое значение имеет также АТФ-зависимая емкость кальциевых депо эндоплазматического ретикулума. При дефиците энергообразования происходит деполяризация мембраны нейрона, раскрываются каналы глутаматных рецепторов, ионы  $Ca^{2+}$  в избыточном количестве поступают внутрь клетки и активируют каспазы и другие ферменты, инициирующие реакции аутолиза и апоптоза.

Энергетическая (митохондриальная) недостаточность при заболеваниях нервной системы может быть подразделена на первичную и вторичную.

**Первичная** энергетическая недостаточность характерна для митохондриальных энцефаломиопатий – особой группы заболеваний, обусловленных структурными, биохимическими и генетическими дефектами митохондрий и митохондриальной ДНК (мтДНК). Дефекты окислительного фосфорилирования при поражении митохондрий по-разному проявляются со стороны конкретных органов и тканей (рис. 2). Одни ткани (головной мозг, миокард) имеют высокую зависимость от аэробного дыхания и поражаются при митохондриальных болезнях в первую очередь, тогда как другие (кожа, костно-хрящевой аппарат, лимфоретикулярная система) обладают низкой чувствительностью к недостатку кислорода и способны переживать значительные нарушения энергопродукции. В результате даже при одном и том же молекулярном дефекте мтДНК у разных больных за-

**Сергей Николаевич Иллариошкин** – профессор, зам. директора по научной работе, Научный центр неврологии РАМН, Москва.

болевание может проявиться по-разному – в зависимости от того, в каких органах и тканях произошло клональное накопление мутации.

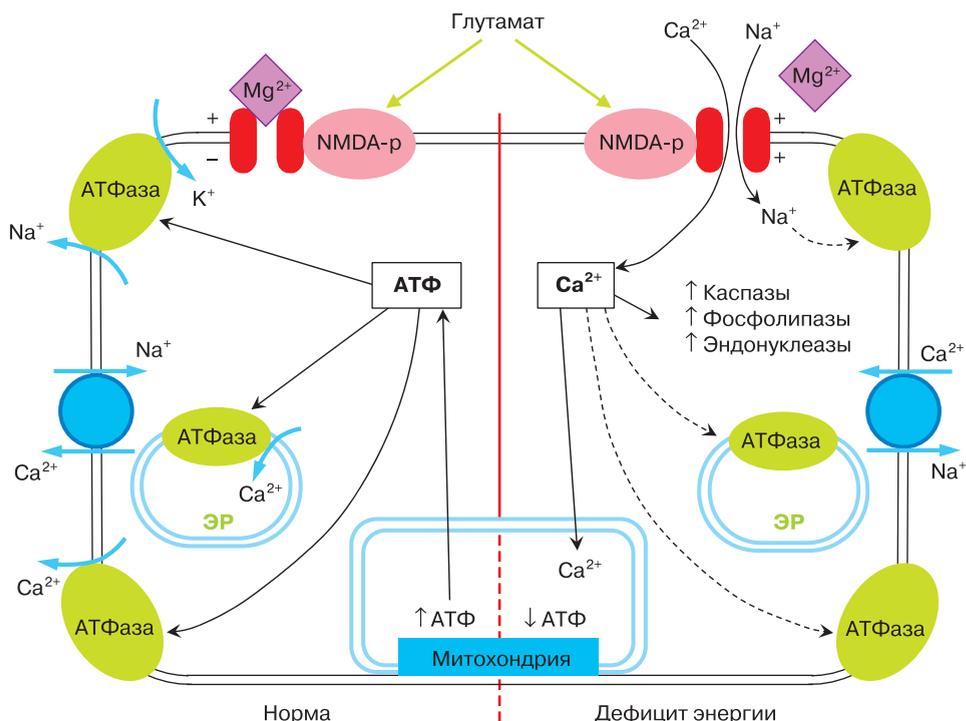
Таким образом, характер и тяжесть клинических проявлений митохондриальных болезней определяются:

- тяжестью мутации мтДНК;
- процентным содержанием мутантной мтДНК в конкретных органах и тканях (феномен гетероплазии);
- энергетической потребностью и функциональным резервом органов и тканей, содержащих мтДНК (их порогом чувствительности к дефектам окислительного фосфорилирования).

Наиболее известными и изученными фенотипами митохондриальных энцефаломиопатий являются синдромы MELAS, MERRF, NARP, синдром Кернса–Сейра, болезнь Ли и др. Эти болезни характеризуются полисистемностью и полиорганностью, наличием острых эпизодов в дебюте заболевания или в его развернутой стадии, углублением симптоматики с возрастом. К типичным проявлениям полисистемной патологии при митохондриальных болезнях относятся: энцефалопатия; миопатия; атрофия зрительных нервов; дегенерация сетчатки; невропатия; нейросенсорная тугоухость; кардиомиопатия; сахарный диабет; гипопизарный нанизм; панцитопения; проксимальная тубулопатия; печеночная недостаточность; синдром мальабсорбции; кетоацидотическая кома и др. Целе-направленный поиск указанной полисистемной и полиорганной патологии является ключом к правильной и своевременной диагностике митохондриальных энцефаломиопатий.

**Вторичная** митохондриальная недостаточность с дефицитом клеточной энергетики имеет место при острой и хронической ишемии головного мозга, ряде наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, хорея Гентингтона, оливопонтocerebellарная атрофия), постгипоксических и дисметаболических состояниях и т.д.

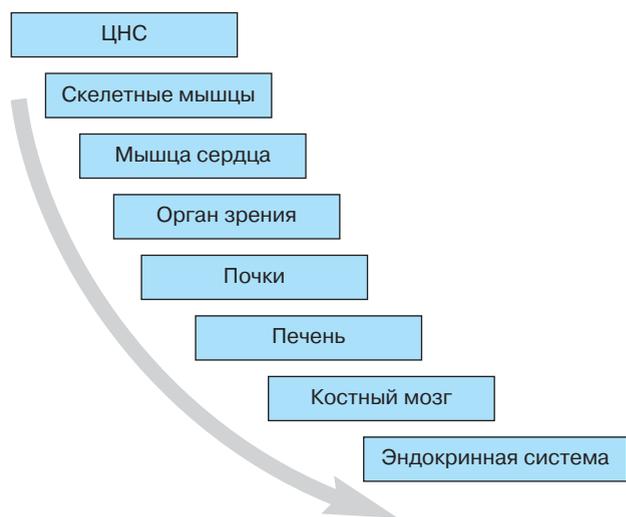
Так, при **острой церебральной ишемии** ключевым патогенетическим фактором является образование высококорреакционных, токсичных форм свободнорадикального кислорода, повреждающих клеточные и митохондриальные мембраны. Результатом этого, как показывают данные



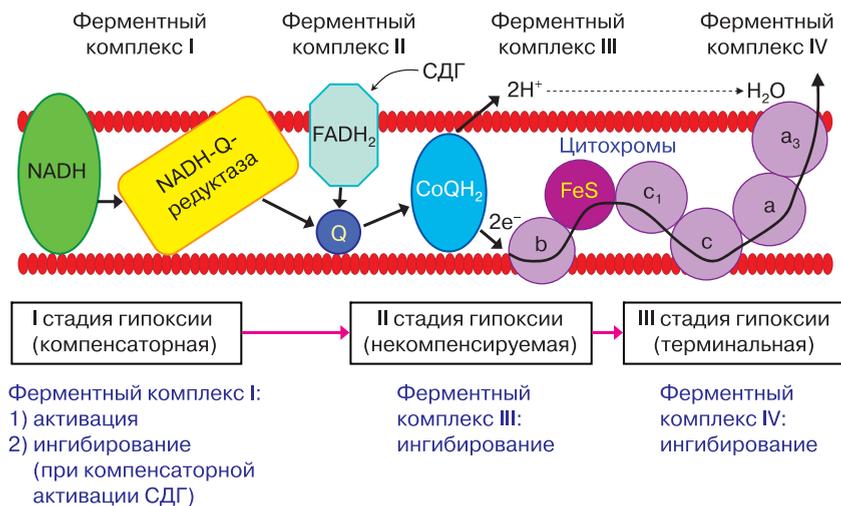
**Рис. 1.** Основные механизмы поддержания структурно-функциональной целостности нейрона в норме (слева) и их нарушение при развитии энергетической недостаточности (справа). ЭР – эндоплазматический ретикулум. NMDA-p – NMDA-рецептор.

МР-спектроскопии в клинике и эксперименте, становится резкое снижение уровня фосфорсодержащих энергетических метаболитов в мозговой ткани. Вся дальнейшая последовательность патологических реакций со стороны вещества мозга при остром инсульте включает целый ряд молекулярных событий, как правило сочетающихся друг с другом:

- изменения энергетического метаболизма;
- метаболический ацидоз вследствие повышения утилизации глюкозы клетками (астроцитами, нейронами);



**Рис. 2.** Относительная энергозависимость органов и тканей (в порядке убывания).



**Рис. 3.** Острая церебральная ишемия и митохондриальная дыхательная цепь (по Л.Д. Лукьяновой). СДГ – сукцинатдегидрогеназа.

- клеточные реакции (микроглиальная активация, астроцитоз, патология эндотелия, захват глутамата из синаптической щели, синтез цитокинов и иных сигнальных молекул и др.);
- глутамат-кальциевая эксайтотоксичность;
- высвобождение значительного количества цитокинов и индукция локальных воспалительных реакций;
- формирование аутоиммунного ответа;
- запрограммированная гибель нейронов – апоптоз.

Следует подчеркнуть, что гипоксическое состояние вещества мозга на фоне острой церебральной ишемии – сложный многофазный процесс, в основе которого лежат последовательные изменения свойств митохондриального ферментного комплекса (рис. 3). Исходя из степени тяжести развивающихся нарушений и их последовательной кумуляции можно выделить (по Л.Д. Лукьяновой) гипокси-



**Рис. 4.** Окислительный стресс и энергетический дефицит при церебральной ишемии.

ческую стадию I (компенсаторную), далее – стадию II (некомпенсируемую), которая закономерно переходит в стадию III (терминальную).

В наиболее общем виде развитие окислительного стресса и энергетического дефицита при острой церебральной ишемии представлено на рис. 4. Характерно, что многие из этих реакций взаимообусловлены и взаимозависимы. Так, развитие метаболического ацидоза вследствие ишемии сопровождается нарушением связывания Ca<sup>2+</sup> в митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме, высвобождением в кислой среде ионов Fe – триггера окислительных реакций, “разрыхлением” клеточных мембран и нарушением микроциркуляции, усугубляющим ишемические расстройства.

Таким образом замыкается своеобразный “порочный круг”, разорвать который можно только с помощью препаратов, обладающих комплексным, поливалентным действием (см. далее).

Указанные положения во многом справедливы и для **хронической ишемии головного мозга**. На фоне хронической ишемии в типичных случаях дефицит энергообразования связан с длительно существующим ограничением притока к мозгу кислорода и глюкозы. При отдельных формах хронических цереброваскулярных заболеваний патогенез энергетической недостаточности может быть более сложным. Так, у пациентов с хронической гипертонической энцефалопатией имеют место плазморрагии и геморрагии в стенку мелких и средних сосудов головного мозга, развивается фиброз и гиалиноз сосудистой стенки, что приводит к ишемии глубоких отделов вещества мозга и нарушению синтеза АТФ. При диабетической ангиоэнцефалопатии и метаболическом синдроме характерная патология сосудов сочетается с гемореологическими сдвигами и нарушением утилизации глюкозы, результатом чего также становится дефицит энергообразования.

В механизмах развития **нейродегенеративных заболеваний** вторичная митохондриальная дисфункция и энергетическая недостаточность также играют большую роль. Об этом, в частности, свидетельствуют следующие факты:

- раннее снижение интенсивности метаболизма глюкозы в различных отделах мозга по данным позитронно-эмиссионной томографии при болезнях Альцгеймера, Паркинсона, Гентингтона, оливопонтocerebellарной атрофии;
- повышение уровня лактата в веществе головного мозга при хорее Гентингтона по данным МР-спектроскопии;
- обнаружение дефекта комплекса I дыхательной цепи в нейронах черной субстанции, мышце, тромбоцитах и лимфоцитах у пациентов с болезнью Паркинсона;
- воспроизведение основных клинико-морфологических характеристик паркинсонизма при воздействии “мито-



- центральный противовоспалительный эффект;
- модулирующий эффект в отношении ряда центральных нейротрансмиттеров – ацетилхолина, серотонина, дофамина.

У больных атаксией Фридрейха (наиболее распространенная форма наследственных атаксий, обусловленная патологией митохондриального железосвязывающего белка фратаксина) при применении идебенона в дозе 5 и 10 мг/кг в сутки была продемонстрирована кардиопротективная эффективность препарата и уменьшение биохимических маркеров оксидантного стресса. Более того, у пациентов с атаксией Фридрейха был зарегистрирован дозозависимый эффект в отношении не только сердца, но и неврологической симптоматики при приеме препарата в дозе 15 и 45 мг/кг в течение 6 мес.

При митохондриальных энцефаломиопатиях (синдромы MELAS, MERRF, болезнь Ли и др.) стандартный подход к лечению предполагает применение препаратов из разных групп, обладающих синергизмом в отношении митохондриальных функций.

1. Препараты, являющиеся переносчиками электронов и активаторами дыхательной цепи митохондрий:
  - коэнзим Q10 (до 300 мг/сут), **идебенон** (до 30 мг/кг);
  - янтарная кислота (6 г/сут), мексидол, цитофлавин.
2. Кофакторы реакций энергетического обмена:
  - никотинамид (до 1 г/сут);
  - рибофлавин (100 мг/сут);
  - тиамин (300 мг/сут);
  - L-карнитин (до 100 мг/кг массы тела в сутки) и др.
3. Антиоксиданты и антигипоксанты:
  - **идебенон** (иногда – до 30 мг/кг);
  - токоферол (витамин Е, тролокс) (600–1000 мг/сут).
4. Препараты, способствующие уменьшению степени лактат-ацидоза:
  - димефосфон, дихлорацетат (до 200 мг/кг массы тела в сутки).

Как можно видеть, в указанной выше схеме идебенон в равной степени представляет два класса соединений (он действует как активатор дыхательного пути и антиоксидант), что хорошо иллюстрирует уникальность данного препарата для неврологической практики.

Большое число работ посвящено изучению эффективности идебенона при деменциях и синдроме умеренных когнитивных расстройств. У пациентов с болезнью Альц-

геймера (всего в плацебоконтролируемые исследования продолжительностью от 6 мес до 2 лет вошло свыше 1500 пациентов, получавших препарат в дозе от 90 до 360 мг/сут) был выявлен отчетливый дозозависимый положительный эффект в отношении высших функций и повседневной активности. Более того, по мнению Jelic et al. (2003), Maueux et al. (1999) и других авторов, есть основания обсуждать влияние идебенона на течение болезни Альцгеймера (возможный нейропротективный эффект, нуждающийся в подтверждении). У пациентов с посттравматическими когнитивными расстройствами, астенией, а также при синдроме умеренных когнитивных расстройств различного генеза идебенон в дозе 90 мг/сут способствовал улучшению краткосрочной и оперативной памяти, повышению внимания и скорости сенсомоторных реакций.

При цереброваскулярных заболеваниях потенциал идебенона определяется не только благоприятным воздействием на окислительные процессы в нейронах, но и (как показано в работах Marigliano et al., 1992, и Suno et al., 1989) его дезагрегантными свойствами, связанными с ингибированием фосфолипазы. Описаны хорошие результаты применения идебенона у пациентов с мультиинфарктной деменцией, хронической цереброваскулярной недостаточностью, а также в постинсультном периоде (уменьшение двигательных нарушений, степени инвалидизации, когнитивных расстройств).

Таким образом, основными доказанными показаниями к применению идебенона в неврологии являются:

- когнитивные нарушения (сосудистая деменция, болезнь Альцгеймера и др.);
- реабилитация после инсульта;
- митохондриальные энцефаломиопатии;
- атаксия Фридрейха;
- болезнь Паркинсона и другие нейродегенеративные заболевания;
- метаболический синдром, некоторые формы токсических поражений ЦНС (алкоголизм), акустическая травма и т.д.

Включение в схему лечения широкого круга заболеваний нервной системы препаратов, корригирующих энергетику клетки и функции митохондрий, является патогенетически обоснованным и представляет собой одно из наиболее перспективных направлений современной нейрофармакологии. ●