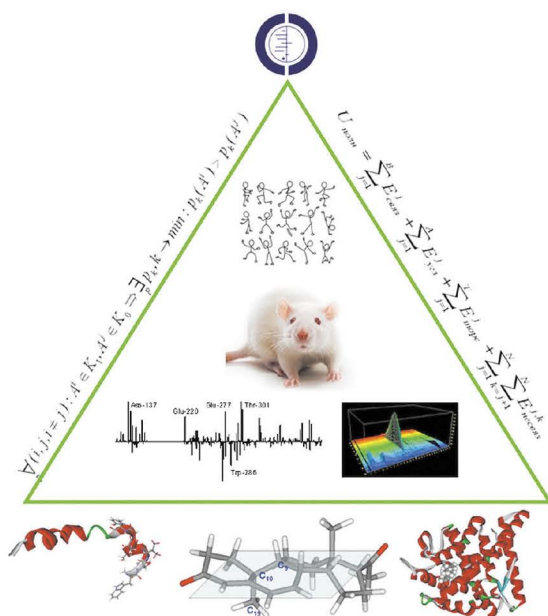




И. Ю. Торшин  
О. А. Громова

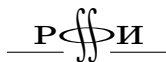
# ЭКСПЕРТНЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ В МОЛЕКУЛЯРНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ



И. Ю. Торшин, О. А. Громова

# Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии

Москва  
МЦНМО  
2012



**Торшин И. Ю., Громова О. А.**

Т61 Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. — М.: МЦНМО, 2012. — 747 с.

ISBN 978-5-4439-0051-3

Фармакология и медицина являются одними из крайне перспективных областей для применения современных методов интеллектуального анализа данных и распознавания образов. В этих областях существует значительное количество задач распознавания, эффективное решение которых весьма важно для фундаментальных прорывов в современной медицине. Однако, задолго до того как задача будет формализована для поиска решений в рамках машинного обучения и распознавания образов, необходим предварительный экспертный анализ огромного массива имеющихся биомедицинских данных. В настоящей монографии описываются существенные шаги, необходимые для адекватного анализа на этой предварительной, одной из самых важных стадий анализа данных. Представлено описание математических и биофизических методов, использованных для решения соответствующих задач молекулярной и клинической фармакологии. Книга адресована прежде всего широкому кругу врачей, фармакологов, биохимиков и, также, студентам медико-биологических вузов но, в то же время, может быть весьма интересна для специалистов в области машинного обучения.

Читателю предлагается книга, освещающая различные дискуссионные аспекты молекулярной фармакологии в применении к конкретным препаратам и направлениям фармакотерапии. Следует отметить, что многие достижения фундаментальных и клинических исследований в области фармакологии препаратов известны только узкому кругу специалистов. В результате, возникает разрыв между новейшими научными данными и методами биоинформационного анализа, с одной стороны, и информированностью большинства практикующих врачей и исследователей области биомедицины, с другой. В ряде глав представлено краткое описание математических и биофизических методов, использованных для решения соответствующих задач молекулярной и клинической фармакологии. Книга адресована широкому кругу врачей, фармакологов, биохимиков и, также, студентам медико-биологических вузов.

ББК 52

*Авторские права защищены лицензией. Попытки копирования или репродукции любых материалов из любой части книги без ссылки или согласования с авторами запрещены и являются незаконными.*

*Издание РФФИ не подлежит продаже.*

*Работа проведена при поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований и Института Микроразрешений ЮНЕСКО (Франция).*

© Торшин И. Ю., Громова О. А.  
ISBN 978-5-4439-0051-3 текст, рисунки, таблицы., 2012.

## Содержание

<b>Мгновение 1.</b>	
Доказательность исследований и пирамида биомедицины .....	5

### ЧАСТЬ I. ФОКУС НА НЕВРОЛОГИЮ

<b>Мгновение 2.</b>	
«Пятый элемент» нервной ткани .....	18
<b>Мгновение 3.</b>	
Дефицит магния и стресс – кто первый? .....	49
<b>Мгновение 4.</b>	
Гиперактивность: «тяжелая» фармакология или «умное» питание? .....	82
<b>Мгновение 5.</b>	
Пептиды-миметики ростовых факторов и не только... ..	
Систематическое исследование состава и свойств экстрактов головного мозга .....	143
<b>Мгновение 6.</b>	
О фармакологии и доказательности препаратов холина .....	208
<b>Мгновение 7.</b>	
Литий – потерянный нейротрофик? .....	225

### ЧАСТЬ II. МОЛЕКУЛЫ И ТЕРАПИЯ

<b>Мгновение 8.</b>	
Кальцификация артерий, витамин D и... препараты кальция?! .....	246
<b>Мгновение 9.</b>	
Омега-3 ПНЖК и аритмия – в поисках взаимосвязи .....	267
<b>Мгновение 10.</b>	
Витамин D – жирорастворимый, водорастворимый? .....	295
<b>Мгновение 11.</b>	
Терапия ОРЗ: до каких пор будем игнорировать цинк, играя в «однорукого бандита»? .....	305
<b>Мгновение 12.</b>	
Карбоцистеин - муколиз без бронхоспазма .....	334
<b>Мгновение 13.</b>	
Экстракты артишока: молекулы, гепатопротекция и холеретический эффект .....	349
<b>Мгновение 14.</b>	
Экстракты печени в синергидных гепатопротекторах .....	383
<b>Мгновение 15.</b>	
От экстрактов плаценты по Филатову до стандартизации молекулярного состава .....	437
<b>Мгновение 16.</b>	
Цитрат магния – еще одна субстанция или...два действующих начала? .....	462
<b>Мгновение 17.</b>	
Препараты железа в пожилом возрасте: еще раз о редуccionизме .....	478
<b>Мгновение 18.</b>	
Сульфат железа: все ли так просто? .....	495
<b>Мгновение 19.</b>	
Цинк и железо: вальс синергизма и антагонизма .....	506
<b>Мгновение 20.</b>	
Зрение и микронутриенты – очевидная эффективность .....	522

### ЧАСТЬ III. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МГНОВЕНИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

<b>Мгновение 21.</b>	
Дидрогестерон – точно воздействующий прогестаген .....	560
<b>Мгновение 22.</b>	
Бета-аланин как альтернатива ЗГТ в лечении приливов .....	592
<b>Мгновение 23.</b>	
Аскорбиновая кислота: известная субстанция - неожиданное применение .....	607
<b>Мгновение 24.</b>	
Йод-дефицитные заболевания и молекулярные синергисты йода .....	634
<b>Мгновение 25.</b>	
Железо-дефицитная анемия - только ли дефицит железа? .....	652

# Мгновение 1.

## Доказательность исследований и пирамида биомедицины

*«Сквозь волшебный прибор Левенгука  
На поверхности капли воды  
Обнаружила наша наука  
Удивительной жизни следы»*

**Н.А. Заболоцкий, 1948**

Эти слова замечательного российского поэта Н.А. Заболоцкого довольно точно описывают погружение современных научных исследований вглубь живой материи. К началу 21 века, медико-биологические науки достигли невиданного ранее уровня развития технологий исследования организма. Изучение физиологических процессов на уровне организмов, тканей, клеток и даже отдельных молекул породило лавину информации об этиологии, патофизиологии, клинике и перспективных методах лечения различных заболеваний. Все эти данные отражены в десятках миллионов публикаций в научно-медицинских журналах.

Естественно, возникает вопрос: как в этом потоке информации найти достоверные факты об этиологии того или иного заболевания, об эффективности того или иного препарата или медицинской процедуры? Какой препарат эффективен, какой – нет? Ответы на эти вопросы *инструментальны* для проведения полноценной, эффективной фармакотерапии.

Поищем ответы, рассмотрев конкретный пример, известный всем – препарат аспирин (ацетилсалициловая кислота). Довольно поучительно вспомнить историю этого препарата, начинающуюся с древнейших времен. Как жаропонижающее, порошок коры ивы упоминается уже в текстах древнего Шумера и Ассирии. Во времена Гиппократы, порошок коры и листьев ивы использовались для облегчения боли, мигрени и как жаропонижающее. В первой половине 19-го века из экстракта коры ивы было выделено вещество, теперь известное как салицин, гидролизом которого была получена салициловая кислота – основа аспирина. Салициловая кислота (название которой происходит от латинского **salix** – ива) также обладает

жаропонижающими и противовоспалительными свойствами, но оказывает довольно сильное раздражающее действие на стенки желудка.

В поисках более «мягкого» варианта молекулы, в 1853 году французский химик Чарльз Герхардт нейтрализовал салициловую кислоту смесью салицилата натрия и ацетилхлорида, получив ацетилсалициловую кислоту. В 1899, Ф. Хоффман наладил массовое производство препарата на фирме Байер и запатентовал формулу в 1900 году. Интересно, что одним из решающих аргументов для начала широкого производства препарата было то, что ацетилсалициловая кислота помогла отцу Хоффмана, который много лет страдал артритом. В начале 20 века популярность торговой марки «Аспирин» была столь велика, что Версальский договор 1919 года, подписанный после I-ой мировой войны, требовал отказа Германии от монополии на эту торговую марку...

Теперь аспирин – общеизвестный фармацевтический препарат, использующийся в терапии широкого круга заболеваний и в профилактике сосудистых патологий. В базах данных биомедицинских публикаций, таких как EMBASE и PUBMED, содержатся ссылки более чем на 50,000 статей по физиологическим, молекулярно-биологическим, биохимическим, фармакологическим и клиническим исследованиям эффектов аспирина. Был установлен молекулярный механизм воздействия ацетилсалициловой кислоты – ингибирование синтеза простагландинов через химическую модификацию молекулы фермента циклооксигеназы-2. В связи с устойчивостью части пациентов к эффектам аспирина, ведется активный поиск новых фармацевтических субстанций, имеющих схожие с аспирином молекулярные механизмы воздействия и, следовательно, клинические эффекты. Эти средства называются «нестероидные противовоспалительные средства» и к ним относятся такие общеизвестные препараты как, например, ибупрофен, напроксен, диклофенак и другие.

История синтеза (или, если хотите, открытия) аспирина поучительна со многих точек зрения. Во-первых, препарат действительно «проверен временем»: и экстракты коры ивы, и выделенные из них салицилаты, и синтетическая форма салицилатов аспирин – все помогали и продолжают помогать миллионам пациентов на протяжении веков.

Во-вторых, препарат может быть уже известен узкому кругу специалистов (как в случае Ч. Герхарда, 1850-е), но получить широкое распространение во врачебной практике намного позднее (работа Ф. Хоффмана, 1890-е).

В-третьих, формальная «доказательность» эффективности появляется намного позднее, чем налаженное производство и сбыт препарата. Весьма наглядной доказательностью может обладать не пресловутое «рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое» на тысячах пациентов, а частный случай – вспомним пример с артритом у отца Ф. Хоффмана.

В-четвертых, установление молекулярных механизмов принципиально важно как для понимания того, почему препарат действительно эффективен, так и для совершенствования препарата. С биохимической точки зрения, информация о том, что «ацетилсалициловая кислота инактивирует циклооксигеназу-2» просто гарантирует, что этот препарат должен иметь отчетливый клинический эффект и как жаропонижающее, и как противовоспалительное средство. Таким образом, точная информация о механизме молекулярно-физиологического воздействия препарата весьма важна и этот принцип подтверждается эффективностью сравнительно новых не-

стероидных противовоспалительных средств, таких как ибупрофен. *Молекулярные механизмы воздействия различных препаратов – центральная тема настоящей монографии.*

Возвращаясь к заданным ранее вопросам об эффективности того или иного препарата, следует подчеркнуть ещё раз, что многие из достижений фундаментальных и клинических исследований в области фармакологии известны сравнительно узкому кругу специалистов – фармакологов, врачей–исследователей или специалистов в области фундаментальной медицины. В результате, возникает разрыв между новейшими научными данными и информированностью большинства практикующих врачей и немалая практическая ценность многих фармацевтических препаратов часто подвергается сомнению.

Помимо нехватки времени, существует несколько барьеров мышления, препятствующих усвоению новой научной информации врачами-практиками. Недостаточное умение различать ложь и правду в научной информации, формальные критерии оценки «научности» исследования, усилившееся в последнее время влияние желтой и около-профессиональной прессы, агрессивной рекламы, псевдонаучные «концепции продвижения препарата» и ригидность мышления многих «специалистов» не позволяют врачам получить новую научную информацию, необходимую для более эффективного лечения пациентов.

Следует особо отметить, что около-профессиональная пресса и, к сожалению, многие т.н. «концепции продвижения препарата» не только основаны на эффекте полуправды, но, зачастую, вообще являются дезинформацией. Медицинские и научные отделы фармацевтических фирм должны разрабатывать концепции «продвижения препарата», адекватные современным научным исследованиям и данным доказательной медицины, а не инфантильным предпочтениям тех или иных представителей пиар-бизнеса. Конкретный пример – спор о двух- и трехвалентных формах железа (см. главу «Железо-дефицитная анемия – только ли дефицит железа?»), сам факт которого указывает не только на полную безграмотность в области фармакологии, но и на незнание основ химии в рамках средней школы.

Стратегически, однако, наиболее опасна ригидность мышления специалистов, особенно тех, кто принимает решения на государственном уровне. Эта ригидность мышления проявляется как (А) приверженность формальным критериям оценки «доказательности», «достоверности» и «качества» клинических исследований, (Б) догматическое следование чрезвычайно упрощенным моделям понимания патофизиологических процессов, (В) неразвитое клинко-фармакологическое мышление. Рассмотрим эти три момента более подробно, так как их правильное понимание принципиально важно не только для научных исследований в области биомедицины, но и для повседневной врачебной практики.

**(А) Доказательность или достоверность** того или иного исследования по сравнению с другим исследованием невозможно точно охарактеризовать каким-либо набором формальных критериев, будь то статистические критерии (размер выборки, значения Р и О.Ш. и т. д. ) или какие-либо другие (Sterne, 2001). Доказательная медицина (англ. *evidence-based medicine*) ставит своей целью использование исследований с некоторой «наилучшей»

статистической доказательностью для принятия решений на практике. В этом смысле, доказательность имеет довольно узкое значение и, кроме того, чрезвычайно уязвима к обоснованным упрекам в том, что отражает не объективную реальность, а просто устоявшееся мнение (Ioannidis, 2005; Torshin, 2007).

В самом деле, как можно, например, «доказать», что зубы у африканцев были намного здоровее до прихода европейцев в Африку? А с широким распространением потребления рафинированного сахара произошло резкое ухудшение состояния зубов у аборигенов? Как можно доказать статистически, что алкогольный гепатит практически отсутствовал в популяциях северных народов (эвенков, чукчей, ненцев и многих других) до интервенции «белого человека»? И наоборот, как «доказательно» опровергнуть бессмысленные утверждения вроде «раньше никаких гиповитаминозов не было и люди жили», истерические выкрики вроде «микроэлементы – чужь, а не лекарство» и др., которые периодически можно услышать от того или иного высокопоставленного представителя современной медицины и за рубежом, и в нашей стране?

Проблема «доказательности» в медицине неразрывно связана с проблемами публикации результатов в «престижных» научных журналах. По всей видимости, для многих людей «доказательность» исследования весьма зависит от того, в каком журнале оно опубликовано. *Повальное увлечение т.н. «публикациями в журналах с высоким индексом цитирования» ведет к крайне пренебрежительному отношению к замечательным работам 1930х, 1940х годов и к монографиям, суммирующим результаты исследовательской деятельности за десятки лет.* Более того, систематические анализы клинических исследований, опубликованных в «журналах с высоким индексом цитирования» позволяют предполагать, что высокий индекс цитирования журнала отнюдь не свидетельствует о высоком качестве исследования (Ioannidis, 2005).

Почему-то доморощенные энтузиасты т.н. «публикаций с высоким импактом» постоянно забывают весьма строгое предупреждение, сделанное самим изобретателем «импакт-факторов». Как известно, импакт-факторы ежегодно рассчитываются в американской организации под названием «Институт научной информации» (ISI, Филадельфия, США). Проф. Юджин Гарфилд, основатель ISI и изобретатель концепции «импакт-факторов», постоянно предупреждает, что повсеместное использование импакт-факторов для оценки результатов научно-исследовательской активности – опасная антинаучная тенденция (Garfield, 1996, 2006; Seglen, 1997; Smith, 1998; Williams, 1998). Действительно, желающие могут проверить, например, насколько ниже т.н. «импакт-факторы» статей Альберта Эйнштейна по сравнению со средней публикацией в журнале типа «Cell», «Nature» и т.д. Естественно, что для нормального образованного человека низкий «индекс цитирования» работ А. Эйнштейна вовсе не умаляет научных заслуг создателя теории относительности...

**(Б)** Эффективность и безопасность применения препаратов требует не только знаний в той или иной области медицины, но и глубоких знаний по клинической фармакологии. Догматическая приверженность к чрезвычайно упрощенным моделям понимания патофизиологических процессов



(также известная как *редукционизм*) всегда приводит к грубым ошибкам в фармакотерапевтическом ведении пациентов.

Редукционизм есть следствие желания видеть события и процессы гораздо проще, чем они есть на самом деле. Например, в середине 19 века считалось, что клетка – всего лишь «*бесформенный комок протоплазмы*», который «*самопроизвольно возникает из неорганической материи*». Результаты исследований, проводимых с конца 19 века и по настоящее время, показали абсолютную несостоятельность подобного рода первобытных воззрений. Клетка, размером в доли миллиметра – не комок какой-то там воображаемой «протоплазмы», а сложнейшее нанотехнологическое производство, превышающее по сложности своей организации многомиллионный город (Alberts, 2002; Denton, 1985).

Другой пример: мозг – совокупность триллионов клеток. В организме человека, мозг является одной из наиболее сложных морфо-биохимических конструкций с тонко настроенной системой регуляции. Последовательность патофизиологических процессов, например, при ишемии головного мозга (т.н. «ишемический каскад») также отличается чрезвычайной сложностью на клеточном и молекулярном уровне (см. главу «Пептиды-миметики ростовых факторов и не только...»). Поэтому, было бы весьма примитивным сводить фармакологическую остановку ишемического каскада и лечение инсульта *только* к нейрометаболической стимуляции, или *только* к восстановлению мембран нейронов, или *только* к вазодилатации, или же *только* к уменьшению окислительного стресса. Очевидно, что комплексная система требует не менее комплексного и сбалансированного вмешательства и редукционизм здесь совершенно неуместен и очень опасен.



**Рис. 1. Фундаментальные особенности молекул как основа доказательности**

Редукционизмом также является оценка «доказательности» того или иного исследования по какому-то фиксированному формальному критерию (который, к тому же, может быть неправильно выбран и, более того, рассчитан с грубыми арифметическими ошибками, см. Ioannidis, 2005). Прогресс биологии и медицины за последние 40-50 лет свидетельствует о том, что *при рассмотрении результатов клинических исследований следует поднимать весь пласт имеющейся информации – от фундаментальных физико-химических особенностей молекул, биохимических и экспериментальных исследований до клинических исследований и, собственно, доказательной медицины* (Рис. 1). Фармакология играет центральную роль в объединении всех этих разнородных данных.

Зачастую, в сознании практикующих врачей, фармакология понимается весьма узко как, например, *фармакокинетика* – т.е. изучение параметров адсорбции, распределения и метаболизма лекарственных веществ. Столь упрощенное понимание фармакологии не позволяет объективно оценивать свойства препаратов. Например, как можно измерить «время полувыведения» многокомпонентного препарата, да еще природного происхождения? Как исследовать фармакокинетику макро– и микроэлементов, которые являются составной частью организма? В реальности, неотъемлемой частью фармакологии также является и *фармакодинамика* (то есть исследование эффектов лекарственного средства на организм), включающая молекулярные механизмы воздействия, изменения в биохимических процессах и, конечно же, наблюдаемые клинические эффекты.

Владение хотя бы азами клинико-фармакологического мышления позволяет врачу сразу оценить применимость того или иного препарата в терапии или, скажем, *спектр терапевтической применимости* препарата. Каждый препарат имеет уникальный спектр воздействия, отличающийся от других препаратов. Без осознания этих различий, рациональная (и, следовательно, наиболее эффективная) терапия практически невозможна. К сожалению, этими различиями часто пренебрегают. И это – серьезная проблема в рациональной фармакотерапии. Более того, исследования по доказательной медицине того или иного препарата будут неизбежно приводить к противоречивым результатам, когда упускается из виду спектр терапевтической применимости препарата.

**(В)** Следует совершенствовать *клинико-фармакологическое мышление для того, чтобы более и менее объективно оценивать спектр возможных применений того или иного нового для врача препарата*. Очевидно, что существуют препараты с крайне узким спектром физиологического воздействия: например, тромболитики, которые воздействуют исключительно на гемостаз. Также, существуют препараты с широким спектром физиологического воздействия, оказывающие положительные влияния на десятки физиологических механизмов. Интенсивность и разносторонность этих воздействий и определяют, в конечном счете, спектр терапевтической применимости препарата.

Естественно, что спектр терапевтической применимости того или иного препарата определяется биологическими свойствами каждого из входящих в состав препарата компонентов и их взаимодействиями. Отметим, что взаимодействия между компонентами могут быть как синергидными, т.е. усиливающими терапевтический эффект друг друга, так и антагонистическими (см., например, главы «Цинк и железо: вальс синергизма и антагониз-

ма», «Йод-дефицитные заболевания и молекулярные синергисты йода»). На примере нескольких препаратов, использующихся в неврологической практике (Цитофлавин, холиновые препараты, Церебролизин), постараемся разъяснить важность этой идеи.

**Цитофлавин** – «метаболическое средство», используется как раствор для внутривенного введения. В состав препарата входят янтарная кислота, никотинамид, рибофлавин, инозин. С молекулярно-фармакологической точки зрения, первые три компонента имеют непосредственное отношение к энергетическому метаболизму клетки (расщепление углеводов и жиров), а инозин – к синтезу белка. Янтарная кислота – субстрат цикла трикарбоновых кислот (т.н. «цикл Кребса»), никотинамид и рибофлавин – витамины, на основе которых синтезируются кофакторы для ферментов цикла Кребса и многих других метаболических путей. Инозин – необходимый компонент транспортных РНК и, следовательно, необходим для синтеза белков. Поэтому, с физиологической точки зрения, янтарная кислота, никотинамид и рибофлавин будут способствовать энергообразованию в клетках, улучшению процессов утилизации глюкозы и жирных кислот, а инозин – активации внутриклеточного синтеза белков (в частности белков, необходимых для восстановления аксонов).

**Показаниями** к применению Цитофлавина являются дисциркуляторная энцефалопатия, последствия ишемического инсульта, гипоксическая энцефалопатия и угнетения сознания после общей анестезии. Тем не менее, далеко не у всех пациентов препарат будет одинаково эффективен. **Спектр терапевтической эффективности** этого препарата (Рис. 2) становится очевиден при последовательном рассмотрении разобранных выше молекулярно-фармакологических свойств компонентов.



**Рис. 2. Теоретический спектр эффективности Цитофлавина у неврологических пациентов**

Так, янтарная кислота непосредственно перерабатывается в цикле Кребса и, при введении в достаточных количествах, *всегда* будет способствовать усилению энергетического метаболизма. В то же время, никотинамид (витамер РР) и рибофлавин (витамер В2) будут эффективны только на фоне дефицита этих витаминов. При достаточной обеспеченности конкретного пациента этими витаминами, никотинамид и рибофлавин будут просто выводиться из организма. Нуклеотид инозин – промежуточный продукт синтеза пуринов и наиболее эффективен при нарушениях пуринового обмена у конкретного пациента. Таким образом, Цитофлавин будет максимально эффективен при наличии у пациента следующих условий: (1) дефицит витамина В2, (2) дефицит витамина РР, (3) некоторых специфических нарушений пуринового обмена.

Принимая во внимание широкую распространенность витаминных дефицитов у населения России – до 50% (Спиричев В.Б., 2005), можно предположить, что препарат будет высокоэффективен *по крайней мере* у 0.540.5=25% пациентов. Условно, можно изобразить теоретический спектр терапевтической эффективности Цитофлавина следующим образом (Рис. 2). К сожалению, в настоящее время доказательная база по данному препарату крайне мала и не позволяет проверить соответствие этих оценок реальным клиническим данным.

Рассмотрим другой пример: *холиновые препараты* неврологической направленности (например, цераксон, цитиколин, сомазина и т. д.). Основой действия этих препаратов является холин – одно из витамино-подобных веществ. Холин широко распространен в повсеместно используемых пищевых продуктах в виде свободного холина или лецитина. Спектр физиологических эффектов холина систематически анализируется в отдельной главе настоящей монографии («О фармакологии и доказательности препаратов холина»). Биологически, холин является предшественником ацетилхолина, важнейшего нейромедиатора, и наиболее важен в нервно-мышечной системе. В ЦНС, ацетилхолин служит нейромодулятором функции синапсов и глубокий дефицит ацетилхолина связан со снижением функции памяти при болезни Альцгеймера (Харкевич, 2008). Холин также играет роль в синтезе и обмене фосфолипидов в печени и косвенно участвует в метилировании ДНК, которое необходимо для роста клеток.

Дефицит холина (в отличие, например, от дефицитов витаминов В2, В3, В6, В12) не является нозологией по МКБ вследствие достаточно низкой специфичности симптоматики. При недостаточности холина развиваются непереносимость жира, гипертония, недостаточность печеночной функции, поэтому холин часто рекомендуется для более быстрого «сжигания» жировых запасов и способствует уменьшению жира в печени (Kenney, 1995).

Холиновые препараты обычно применяются при ишемическом инсульте, ЧМТ и деменциях. Следует отметить, однако, что препараты на основе холина будут эффективны только при дефиците холина, обусловленном крайне неадекватной диетой на фоне дисфункции печени. Таким образом, использование холиновых препаратов будет максимально эффективно у пациентов с пограничным дефицитом холина (~20% населения) и имеющих нарушения функционирования печени (~20-30% населения, по разным оценкам), так что максимальная эффективность будет наблюдаться *по крайней мере* у 0.240.3=6% пациентов.

При отсутствии дефицита холина и заболеваний печени холиновые препараты могут вообще не иметь терапевтического эффекта. Не следует, конечно, забывать, что дефицит холина и нарушения функционирования печени встречаются гораздо чаще у пациентов с алкогольной энцефалопатией, а также при сосудистой деменции. В этих группах пациентов можно ожидать значительно бо́льшую эффективность холиновых препаратов.

Интересно сопоставить теоретический спектр применимости холиновых препаратов (Рис. 3) с данными клинических исследований. Мета-анализ исследований по цитидилдифосфохолину показал некоторый положительный кратковременный эффект приема препарата на функционирование памяти пациентов (Fioravanti, 2005). В то же время, сравнительно большое многоцентровое исследование 899 пациентов с острым инсультом в области средней церебральной артерии (Clark, 1997) показало крайне противоречивые результаты – полное отсутствие эффекта при средних дозах цитиколина (1000 мг/сут) и «статистически значимые» различия при низкой дозировке (500 мг/сут). Детальный анализ этих и других исследований по доказательной медицине холиновых препаратов показал, что позитивные эффекты холиновых препаратов наблюдаются не более чем у 10% пациентов принимавших препарат (см. главу «О фармакологии и доказательности препаратов холина»). Последняя цифра (10%) сопоставима с оценкой, приведенной выше в теоретическом спектре применимости холиновых препаратов (6%).



**Рис. 3. Теоретический спектр эффективности холиновых препаратов у неврологических пациентов.**

Внимательному читателю вполне понятно, что приведенные выше оценки препаратов являются качественными, а не количественными. «Спектры», приведенные на рисунках, конечно же являются отражением мышления эксперта и, естественно, не могут претендовать на полную объективность. Однако... хочется задать вопрос заинтересованным читателям: «А как бы Вы дополнили приведенный выше анализ?» Неугомонному скептику же зададим такой вопрос: «А можете ли Вы предложить альтернативу, помимо модного теперь тыканья пальцем в стол по поводу доказательности?». Не говоря о том, что этот самый скептик имеет, в подавляющем большинстве случаев, самое размытое представление о доказательности в медицине (см. цитированные ранее работы Ioannidis 2005-2010; Torshin, 2007-2009).

Главы настоящей книги представляют собой попытки обобщить все уровни накопленных биомедицинских данных (отраженные в пирамиде на Рис. 1) для каждого конкретного препарата, будь-то синтетические препараты (см. главы «Карбоцистеин муколиз без бронхоспазма», «Дидрогестерон – точно воздействующий прогестаген», «Бета-аланин как альтернатива ЗГТ в лечении приливов» и др.), препараты естественного происхождения («Пептиды-миметики ростовых факторов и не только...», «Экстракты артишока: молекулы, гепатопротекция и холеретический эффект» и др), препараты на основе витаминов и микроэлементов («Кальцификация артерий, витамин D и... препараты кальция?», «Омега-3 ПНЖК и аритмия – в поисках взаимосвязи», «Литий – потерянный нейротрофик?», «Цитрат магния – еще одна субстанция или...два действующих начала?») и т. д. Приводимые примеры анализа препаратов весьма разнообразны и могут включать как анализ компонентов препарата («Экстракты артишока молекулы и гепатопротекция»), так и расчет энергий взаимодействия молекул с рецептором на основе современных методов вычислительной биологии («Витамин D – жирно- или водорастворимый?», «Дидрогестерон – точно воздействующий стероид»). Во многих разделах, приводятся результаты экспериментальных, биоинформационных и клинических исследований, проводимых авторами в течение последних 10 лет.

Монография разделена на три части в соответствии с медицинскими специальностями: неврология, терапия, акушерство. Хочется подчеркнуть, что некоторые главы могут быть отнесены к разным частям книги. К примеру, врачу любой специальности важно понимать синергизм и антагонизм микронутриентов, иметь разностороннее представление о витаминах D, С и т.д. О побочных эффектах сульфата железа важно помнить не только терапевту, но и акушеру-гинекологу, неврологу и, конечно же, педиатру. Поэтому мы надеемся, что все части книги будут с интересом прочитаны пытливым читателем и принесут пользу, расширив профессиональный кругозор.

В заключение, авторы хотели бы выразить благодарность за помощь в работе над книгой академику РАМН Баранову А.А., академику РАМН Гусеву Е.И., академику РАН Журавлёву Ю.И., академику РАМН Разумову А.Н., академику РАМН Серову В.Н., академику РАМН Скоромцу А.А., д. м. н., проф. Гуселю В.А., проф. Зиссельсону А.Д., проф. Спиричеву В.Б., академику РАМН Сухих Г.Т., к.м.н. Бухариной Е.В., с.н.с. Волкову А.Ю., проф. Воробьеву П.А., к.м.н. Гоголевой И.В., проф. Гришиной Т.Р., д. м.н., проф. Гарасько Е.В., к.м.н. Демидову В.И., к.м.н., доценту Дичевой д. Т., к.м.н.,

доценту Егоровой Е.Ю., д. м.н., проф. Заваденко Н.Н., врачу Зайцевой Е., к.м.н. Калачевой А.Г., к.м.н., доценту Мамедову Э.С., к.м.н., доценту Назаренко О.Ю., проф. Никонову А.А., к.м.н., доценту Лимановой О.А., врачу Лисицыной Е.Ю., д. м.н., проф. Лоранской И.Д., к.м.н. Сатариной Т.Е., д. м.н., проф. Орловой С.В., к.м.н. Садину А.В., к.м.н. Слышалоной Н.Н., д. м.н. Тетруашвили Н.К., д. м.н., проф. Тогузову Р.Т., д. м.н., доценту Томиловой И.К., д. м.н., проф. Прилепской В.Н., д. м.н., проф. Межевитиновой Е.В., д. м.н., проф. Уваровой Е.В., к.м.н. Федотовой Л.Э., к.м.н., доценту Хаджидису А.К., к.м.н. Хватовой Н.В., к.м.н. Шачневу Е.Н., врачу Юдиной Н.В., к.ф-м.н. Авдеевой Н.В. (РГБ), и многим, многим другим коллегам.

## Литература

Спиричев В.Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества. Справочник для провизоров и фармацевтов. М., 2005, С. 239.

Харкевич д. А. Фармакология, ГэотарМед, 2008, с. 113

Clark WM, Warach SJ, Pettigrew LC, Gammans RE, Sabounjian LA. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. *Citicoline Stroke Study Group. Neurology*. 1997 Sep;49(3):671-8.

Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD000269.

Garfield E. How can impact factors be improved? *BMJ* 1996;313:411-413.

Garfield E. The history and meaning of the journal impact factor». *JAMA* 2006; 295(1): 90–3.

Ioannidis JP. Contradicted and initially stronger effects in highly cited clinical research. *JAMA*. 2005 Jul 13;294(2):218-28.

Ioannidis JP. Is there a glass ceiling for highly cited scientists at the top of research universities? *FASEB J*. 2010 Dec;24(12):4635-8.

Ioannidis JP. Why most published research findings are false. *PLoS Med*. 2005 Aug;2(8):e124.

Kenney JL, Carlberg KA. The effect of choline and myo-inositol on liver and carcass fat levels in aerobically trained rats. *Int J Sports Med*. 1995;16(2):114-116.

Seglen PO. Why the impact factor of Journals should not be used to evaluate research. *Br Med J* 1997;314:497-502.

Smith R. Unscientific practice flourishes in science. Impact factors of Journals should not be used to evaluate research. *Br Med J* 1998;316: 1036- 1040.

Sterne JA, Davey Smith G. Sifting the evidence-what's wrong with significance tests? *BMJ*. 2001 Jan 27;322(7280):226-31.

Torshin I.Yu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA 2007, ISBN: 1600217524, pp1-20.

Torshin I.Yu. Bioinformatics in the post-genomic era: sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA, 2009, In «Bioinformatics in the Post-Genomic Era» series, ISBN: 978-1-60692-217-0

Williams G. Misleading, unscientific, and unjust: the United Kingdom's research assessment exercise. *BMJ* 1998;316:1079-1082.

**ЧАСТЬ I**

**ФОКУС НА НЕВРОЛОГИЮ**



## Мгновение 2.

### «Пятый элемент» нервной ткани

*«... Там я звездное чую дыханье,  
Слышу речь органических масс  
И стремительный шум созиданья...»*

**Н.А. Заболоцкий**

Чтобы построить дом, необходим не только основной строительный материал (кирпичи, бревна или цемент), но и отделочные материалы (краска, олифа, паркет и т.д.), трубы (для подведения газа, воды и отведения отходов), провода (электричество, телефон, телевидение, интернет), равно как и многие другие компоненты. Само собой, добросовестный строитель стремится найти строительные и вспомогательные материалы наилучшего качества за приемлемую цену. Вряд ли разумно строить дом из хорошего дерева и делать электропроводку из проводов с изоляцией низкого качества – такой дом может весьма быстро сгореть. Установка ржавых труб приведет к постоянным протечкам, а интернет, подключенный через старый, изношенный кабель, вряд ли можно использовать. О здравом смысле, более чем очевидном при постройке дома, нельзя забывать и в других областях человеческой деятельности. Микроэлементы, о которых довольно часто забывают, являются необходимыми материалами для построения и поддержания функционирования всех тканей организма и, прежде всего, нервной ткани. В этой главе мы рассмотрим неврологические роли микроэлементов. Особое внимание уделяется цинку и селену – микроэлементам, использование которых в неврологической практике может значительно ускорить реабилитацию пациентов.

Учение о микроэлементах (МЭ) и микроэлементозах, заложенное в 20-е годы XX столетия знаменитым русским ученым, философом и общественным деятелем В.И. Вернадским, а затем разработанное А.П. Виноградовым, В.В. Ковальским, А.П. Авцыном, А.А. Жаворонковым, И.И. Беляевым, В.Л. Сусликовым и другими исследователями, переживало неоднозначные периоды своего развития. К сожалению, с начала 80-х годов интерес к проблеме микроэлементов в России почему-то стал ослабевать, в то время как за рубежом, именно в это время, начинался новый расцвет микроэлементологии.

Несмотря на те, или иные веяния моды, в настоящее время не вызыва-

ет сомнения, что макро- и микроэлементы — неотъемлемые ингредиенты нервной ткани, играющие многочисленные роли в сложных биохимических процессах в ЦНС. Основополагающие экспериментальные исследования В.С. Райцеса (1981), клинические работы М. Anthony (1995) и R.A. Goyer (1995), показали, что без нормализации элементного баланса фармакотерапия может быть гораздо менее эффективна, т.к. деформированный минеральный обмен не только вносит свой вклад в патогенез заболеваний нервной системы, но и изменяет фармакокинетический и фармакодинамический ответ на воздействие вазоактивных препаратов, ноотропов, нейротропиков и других лекарств (Райцес В.С., 1981, Saito, 2003).

В настоящей главе последовательно рассматриваются основы микроэлементного гомеостаза, распределение металлов в центральной нервной системе, общие аспекты участия макро- и микроэлементов в нейрофизиологических процессах, роли МЭ в апоптозе и выживании нейронов, взаимосвязь между уровнями микроэлементов и состоянием сосудов (микроэлементы и оксид азота) и, затем, рассматриваются данные по нейрохимии отдельных элементов. В главе особое внимание уделяется селену и цинку — микроэлементам, необходимость восстановления баланса которых довольно часто не принимается во внимание. Столь важные для функционирования нервной ткани элементы как магний и литий рассматриваются более подробно в отдельных главах настоящей монографии.

### Микроэлементный гомеостаз

Микроэлементный гомеостаз — это частная форма общей гомеостатической системы организма, контроль за которой, особенно в клинической неврологии, приобретает все большее значение. Все живые организмы на 99% состоят из 12 наиболее распространенных элементов, расположенных в начале периодической системы д. И. Менделеева. Это «структурные элементы» или «макроэлементы». В значительно меньших количествах, во всех организмах находится небольшое количество (менее 0,3%) более тяжелых элементов, которые условно подразделяются на макро- и ультрамикроэлементы (Таблица 1).

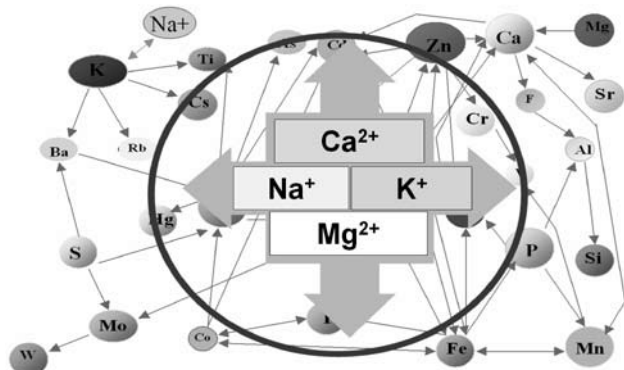
**Таблица 1. Среднее содержание минеральных элементов в организме (Авцын с соавт., 1991)**

Концентрация в % массы тела	Элементы	Группа
1—9 0,1—0,9 0,01—0,09	Ca P, K, Na, S, Cl Mg	Макроэлементы
0,001—0,009 0,0001—0,0009 0,00001—0,00009	Fe, Zn, F, Sr, Mo, Cu, Br, Si, Cs, J, Mn, Al, Pb, Cd, B, Rb	Микроэлементы
0,000001—0,000009	Se, Co, V, Cr, As, Ni, Li, Ba, Ti, Ag, Sn, Be, Ga, Ge, Hg, Sc, Zr, Bi, Sb, U, Th, Rh	Ультра- микроэлементы

В организме человека было установлено присутствие 81 элемента. При этом 15 из них (железо (Fe), йод (I), медь (Cu), цинк (Zn), кобальт (Co), хром (Cr), молибден (Mo), никель (Ni), ванадий (V), селен (Se), марганец (Mn), мышьяк (As), фтор (F), кремний (Si), литий (Li)) признаны эссенциальными, т.е. жизненно необходимыми. Железо, медь, марганец, йод, цинк, хром, селен, молибден и кобальт, кроме того, выполняют каталитическую и регуляторную функции, участвуют во всех видах обмена веществ (Aggett, 1985; Frieden, 1984; Mertz, 1982).

Распределение МЭ в органах и жидкостях человека неравномерно. Мышьяк, сурьма, барий, бериллий, висмут, бор, свинец, таллий, имеющие репутацию токсичных, содержатся в органах и тканях организма человека в малых количествах. Ряд микроэлементов присутствуют в отдельных органах в относительно больших количествах, хотя их биологическая роль практически неизвестна. В частности, необъяснимо высоко содержание золота в головном мозге и в почках (2,54 мкмоль/кг сухой массы), высоко содержание бора в почках (46,2 мкмоль/кг) и в печени (44,4 мкмоль/кг). Содержание олова также необычно высоко в головном мозге (16,8 мкмоль/кг), превышая на порядок соответствующие показатели в сердце и почках (Авцын, 1991; Коломийцева, 1970; Москалев, 1985).

Гомеостаз всех микроэлементов в значительной степени связан с гомеостазом четырех ионов: натрия, калия, кальция и магния (Рис. 1). Дела в том, что эти четыре иона являются основными электролитами клетки (Alberts, 2002). Потоки ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$  через клеточную мембрану неразрывно взаимосвязаны с энергетическим метаболизмом клетки, необходимы для передачи сигнала вдоль аксонов, поддержания нужного уровня осмотического давления и, в целом, составляют основу ионного обмена клетки. Специальные молекулы трансмембранных  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -каналов и  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -каналов регулируют потоки этих элементов внутрь и наружу клетки.  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -каналы могут также транспортировать одновалентные ионы микроэлементов (такие как  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Ag}^+$  и др.), а  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -каналы также могут транспортировать двухвалентные ионы ( $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  и многих других). Поэтому, гомеостаз микроэлементов взаимосвязан с потоками  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$  – четырех основных электролитов клетки (Рис. 1).



**Рис. 1. Электролитный «крест» микроэлементного гомеостаза. Два основных полярных процесса, баланс натрий – калий и баланс магний – кальций, регулируют уровни большинства микроэлементов.**

Экспериментальные и клинические исследования многократно подтвердили, что магний действительно является одним из ключевых элементов в регулировке микроэлементного гомеостаза (Громова О.А., 2001; Гришина Т.Р., 2003; Федотова Л.Э., 2004). Например, в нашем недавнем исследовании микроэлементного статуса у 50 подростков с последствиями черепно-мозговой травмой (ЧМТ) было установлено значительное падение уровней магния в группе пациентов по сравнению с группой из 20 контролей (Guzilova L.S., 2010). Пациентам был назначен препарат Магне-В6, который действительно способствовал компенсации дефицита магния. Как видно из данных микроэлементного анализа волос (Таблица 2), прием этого препарата органического магния способствовал не только компенсации дефицита магния, но и многих других макро- и микроэлементов – калия, кальция, лития, селена. Отметим, что помимо восстановления баланса микроэлементов, прием магния также способствовал улучшению функций внимания и памяти, уменьшению беспокойства, депрессии и нарушений сна.

**Таблица. 2. Микроэлементный анализ волос мальчиков 12-19 лет с последствиями ЧМТ, прошедших курс терапии Магне-В6.**

МЭ, мкг/г	Здоровые контроли, n=20	Пациенты с последствиями ЧМТ, до лечения, n=14	Пациенты с последствиями ЧМТ, после лечения, n=14
Li	0,0185± 0,0015	0,0163± 0,0014	0,0183± 0,0014
B	5,83± 0,42	5,45± 0,66	5,01± 0,54
Na	1313,8± 60,3	762,1± 48,5***	748,2± 59,8
<b>Mg</b>	<b>48,81± 1,5</b>	<b>22,84± 0,73***</b>	<b>41,5± 2,36***</b>
Al	17,27± 0,94	19,48± 0,9	16,1± 0,87*
Si	19,89± 1,07	36,92± 18,77	21,55± 1,47
<b>K</b>	<b>640,8± 29,1</b>	<b>520± 51,5</b>	<b>672,6± 46,5</b>
<b>Ca</b>	<b>865± 47,4</b>	<b>717,6± 55,7*</b>	<b>816,5± 56,4</b>
Ti	0,0104± 0,0016	0,011± 0,0022	0,0115± 0,0025
V	0,0154± 0,0014	0,0087± 0,0014**	0,0146± 0,0034
Cr	0,7253± 0,0504	0,528± 0,069*	0,5772± 0,0789
Mn	0,6698± 0,0393	0,5601± 0,0709	0,5236± 0,0665
Fe	17,92± 0,7592	18,54± 1,3	18,17± 1,51
Co	0,012± 0,0017	0,01± 0,0017	0,01± 0,0014
Ni	0,012± 0,0009	0,0084± 0,0014	0,0094± 0,0017
Cu	16,01± 0,8798	15,66± 1,56	16,27± 0,9537
Zn	187± 3,52	199,5± 7,18	174,9± 12,1
As	0,001± 0,0004	0,0006± 0,0001	0,0024± 0,0009
<b>Se</b>	<b>0,71± 0,05</b>	<b>0,56± 0,08**</b>	<b>0,64± 0,075</b>
Cd	0,0003± 0,00009	0,0004± 0,0001	0,0016± 0,0007
Sn	0,77± 0,06	0,46± 0,06**	0,53± 0,08
Pb	1,7± 0,07	1,24± 0,13*	1,15± 0,09

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001.

Микроэлементы поступают в организм человека вместе с пищей через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Пусковым механизмом ассимиляции микроэлементов в ЖКТ является снижение их концентрации в тканевых депо и/или регуляторные процессы, инициированные синергизмом/антагонизмом микроэлементов и других биологандов. Однако, путь передачи информации от тканей к эпителиоцитам слизистой оболочки ЖКТ неизвестен. Логично предположить, что такими передатчиками информации или сенсорами микроэлементов могут быть особые белки, специфически связывающие микроэлементы и в крови и в тканевой жидкости и опосредующие реакцию клеток нервной, эндокринной, иммунной и других систем организма.

При избыточном поступлении микроэлементов вступает в действие система элиминации. В частности, может происходить блокирование процессов их всасывания в ЖКТ и их последующая экскреция. Всосавшийся в кровь избыток МЭ выводится с мочой, желчью, потом, молоком, а часть депонируется (Stells, 1959). Организм здорового человека обладает достаточно четкой саморегулирующей системой гомеостаза, в которой уровень макро- и МЭ в крови и тканевых компартментах подчиняется определенным физиологическим закономерностям.

Микросреда ЦНС защищена от различных вариаций уровня метаболитов и продуктов обмена веществ посредством 2 различных барьеров: мозг-кровь и мозг-спинномозговая жидкость. Нарушения металло-лигандного гомеостаза в мозге способствуют повышенной аккумуляции токсических элементов. Известно, что токсические элементы Pb, Cd, Hg вызывают апоптоз эндотелиальных и периваскулярных клеток, нарушая целостность обоих барьеров (D'Mello с соавт., 1994; Kunitomo, 1994; Sarafian с соавт., 1994; Oberlo с соавт., 1996). Апоптоз клеток ГЭБ способствует дальнейшему поступлению экзопатогенов и эндогенных токсических веществ в ЦНС.

Изучение механизмов абсорбции и элиминации микроэлементов принесло доказательства участия в них регулирующих систем организма — нервной, эндокринной и иммунной (Крыжановский, 2003; Таболин, 1999; Polak, 1989). Содержание МЭ в крови, по данным ряда авторов, как правило, очень невелико (Бала, 1973; Назаренко, 1967; Школьник, 1966; Davies, 1972). Необычно высокие или необычно низкие показатели содержания МЭ в крови в большой степени характеризуют патологию внутренних органов. Пороговые значения уровней конкретного микроэлемента, свидетельствующие о патологии, различаются в зависимости от пола и возраста. Установлено, например, что для детей европейских стран содержание свинца в крови считается угрожающим здоровью, если оно превышает 1,2 мкмоль/л, для взрослых мужчин эта концентрация составляет 1,93 мкмоль/л, а для женщин — 1,45 мкмоль/л (Page, 1984).

Нарушения в содержании МЭ в организме человека могут проявляться на протяжении всей жизни. В детском возрасте обычно диагностируются врожденные пороки развития обусловленные дефицитами цинка, меди, селена; генетические заболевания, обусловленные избыточным накоплением меди в организме (болезнь Вильсона–Коновалова, болезнь Менкеса и т.д.). Для взрослого и старшего возраста характерно проявление болезней «накопления» — боковой амиотрофический склероз (БАС), болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП) и др. (Смоляр, 1989; Чикова, 1978).

Следует отметить, что в плане диагностики довольно трудно распознать врожденные формы дефицита МЭ. Кроме дефицита йода и железа, где характерны определенные клинические симптомы и лабораторные изменения, для других гипомикроэлементозов нет общепринятых параметров для выявления патологических форм. Кроме того, получение материалов для анализов, идентифицирующих непосредственное содержание МЭ в тканях (например, биопсия печени) относится к инвазивным методикам. Определение концентрации МЭ в клетках методом быстрых отпечатков, например, в гранулоцитах, нельзя выполнить на рутинной аппаратуре и весьма трудоёмко. Даже современные масс-спектрометрические процедуры анализа содержания микроэлементов в волосах достаточно дорогостоящи, когда необходимо проводить измерения на популяционном уровне. Поэтому, оптимальным вариантом предупреждения и профилактики заболеваний связанных с микроэlementными дефицитами является обеспечение широких слоев населения микроэlementами в физиологических дозах, подобно тому как это делается в программах профилактики йодного дефицита (Матюхин, 1999; Нетребенко, 1999; Райцес, 1981, Громова, 1996, 2001, 2005, Ключников, 1998, Серебровская, 2001, Щеплягина, 1999, 2003).

### **Распределение металлов в центральной нервной системе**

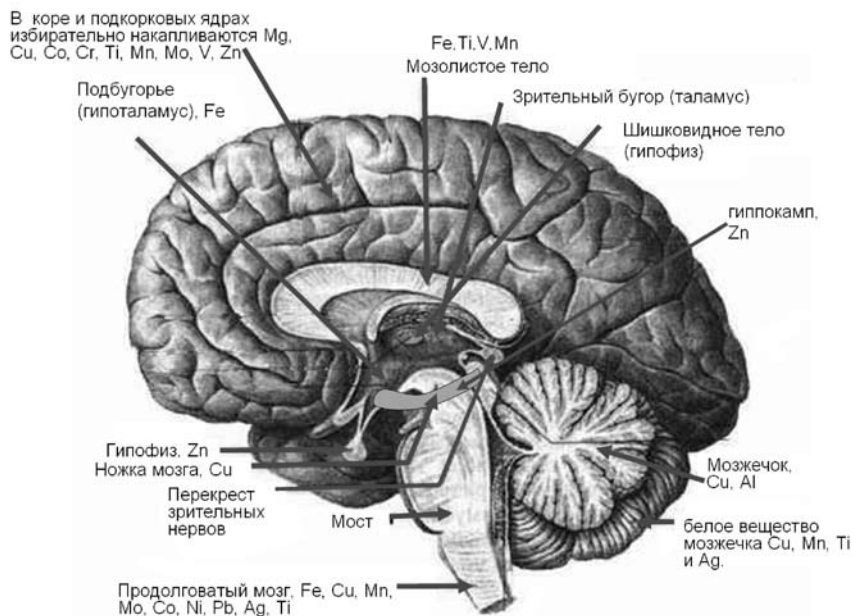
Информация о содержании МЭ в различных отделах нервной системы важна для разработки новых подходов к фармакотерапии неврологической патологии (Кириенко, 1966; Bradbury, 1997; Crawford, 1996; Takeda, 1998, 2004). Возрастная динамика концентрации МЭ в ЦНС связана с особенностями обменных процессов, свойственных определенному периоду жизни и, в первую очередь, с изменением интенсивности окислительных процессов (Райцес, 1981).

Показано, что содержание меди, цинка, кремния, марганца, алюминия в сером и белом веществе головного мозга повышается к моменту рождения. У новорожденных наибольшее количество таких МЭ, как медь, титан, алюминий, кремний, содержится в зрительных буграх и продолговатом мозге (Рис. 2). В зрелом возрасте некоторые МЭ, особенно медь и титан, концентрируются в коре полушарий большого мозга. В старости отмечены обратные соотношения (Круглик, 1977; Дельва, 1968).

Распределение металлов в разных структурах ЦНС неодинаково (Райцес, 1981; Saïto, 1991, Громова с соавт., 2003, Kudrin с соавт., 2004, Рис. 2). Ряд ученых считает, что содержание металлов выше в участках мозга с наиболее интенсивной деятельностью (Жуковская, 1983). Головной мозг, и особенно кора больших полушарий, лидирует в организме человека по содержанию большинства элементов (Авцын с соавт. 1991, Громова с соавт. 2003). Раздельное изучение серого и белого вещества головного мозга позволило установить, что в коре и подкорковых ядрах избирательно накапливаются Mg, Cu, Co, Cr, Ti, Mn, Mo, V, Zn в связанном с лигандами состоянии.

Сравнительно мало в коре головного мозга Si и Al (Goyer, 1995). В хвостатом теле и скорлупе отмечается высокое содержание Cr и Cu, в красном ядре — висмута (Bi), в черном веществе — никеля (Ni), Fe, Si; в зрительном бугре много титана (Ti), V и Mn. В мозжечке высокая концентрация Cu и

алюминия (Al). Большое количество меди находится в подкорковых образованиях мозга, преимущественно связанных с осуществлением двигательных функций (скорлупа, хвостатое ядро, черная субстанция). Неравномерная концентрация меди в отдельных структурах мозга, очевидно, отражает особенности распределения медь-содержащих ферментов – тирозиназы и дофамин- $\beta$ -гидроксилазы, содержание которых наиболее высоко в образованиях экстрапирамидной системы.



**Рис. 2. Металлы в различных отделах головного мозга**

Среди образований ствола мозга наиболее высокой концентрацией Fe, Cu, Mn, Mo, Co, Ni, Pb, Ag, Ti отличается продолговатый мозг (Авцын с соавт., 1991; Goyer с соавт., 1995). Возможно, это связано с деятельностью ретикулярной формации ствола мозга, с ее большой биохимической активностью и высоким энергетическим потенциалом. Ножки мозга содержат меньше Mn, Ti, серебра (Ag), чем другие образования ствола мозга. Вместе с тем в них обнаружено большое количество Cu. В белом веществе мозжечка отмечена высокая концентрация Cu, Mn, Ti и Ag. Оболочки головного мозга и его сосудистые сплетения характеризуются исключительно высоким содержанием кремния и алюминия (Райцес, 1981).

Из эссенциальных МЭ особенно неравномерно распределяется в мозге Fe (Нокс с соавт., 1975). Бледный шар и черная субстанция характеризуются максимальной концентрацией Fe, превышающей 20 мг на 100 г сырой ткани мозга. Высокое содержание Fe обнаружено в красном и хвостатом ядрах, скорлупе, таламусе и гипоталамусе. Ниже концентрация Fe в коре,

*Торшин Иван Юрьевич  
Громова Ольга Алексеевна*

ЭКСПЕРТНЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ В МОЛЕКУЛЯРНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Издательство Московского центра непрерывного математического образования  
119002, Москва, Большой Власьевский пер., 11. Тел. (499) 241–74–83.

Подписано в печать 01.11.2012 г. Формат 60 × 90  $\frac{1}{16}$ .  
Печать офсетная. Печ. л. 43. Тираж 400 экз. Заказ № .

Отпечатано с готовых диапозитивов в ППП «Типография „Наука“».  
121099, Москва, Шубинский пер., 6.