

**О.А. Ярошевський**, д.мед.н., професор, Навчально-науковий медичний інститут Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут»; **А.О. Ярошевська**, студентка, ВНЗ «Харківський національний медичний університет»; **О.Г. Морозова**, д.мед.н., професорка, ННМІ НТУ «ХПІ»; **В.І. Пономарьов**, д.мед.н., професор, ННМІ НТУ «ХПІ»; **О.В. Артюшенко**, старша викладачка, ННМІ НТУ «ХПІ»

# Сучасний захист нейронів: Нейрофлавін у лікуванні гострих порушень мозкового кровообігу

**Мозковий інсульт (МІ) належить до найтяжчих форм цереброваскулярних захворювань. Всесвітня організація охорони здоров'я визначає інсульт як клінічний синдром швидкого розвитку ознак фокальної чи глобальної втрати мозкових функцій, що тривають 24 год і більше або призводять до летальних наслідків. На сьогодні інсульт називають епідемією XXI ст., адже він є однією з найпоширеніших причин смерті та основною причиною втрати працездатності серед дорослого населення у всьому світі.**

Міністерство охорони здоров'я України звітує, що з початку 2023 р. у 87114 пацієнтів по всій країні було діагностовано гострий МІ. Близько 30-40% хворих після перенесеного інсульту помирають упродовж перших 30 днів і до 50% – протягом року від початку захворювання; 20-40% пацієнтів стають залежними від сторонньої допомоги і лише близько 10% повертаються до повноцінного життя.

За останні роки дослідники досягли значного прогресу в розумінні біохімічних змін, які відбуваються у головному мозку внаслідок інсульту. Це стає підґрунтям для створення ефективних алгоритмів лікування пацієнтів.

Основними патогенетичними ланками інсульту є:

1. **Кисневе голодування та метаболічний стрес.** При інсульті припиняється кровопостачання певної ділянки мозку, що призводить до дефіциту кисню та глюкози. Цей дефіцит викликає метаболічний стрес та активує анаеробні шляхи метаболізму, що спричиняє накопичення лактату та зниження рН. Гіпоксія викликає активацію гіпоксія-індукованого фактора 1 $\alpha$ , який запускає каскад подій, що сприяють виживанню клітин в умовах нестачі кисню, але також можуть стимулювати апоптоз за тривалої гіпоксії (Bernaudin et al., 2018).

2. **Глутаматна ексайтотоксичність.** Є одним із ключових факторів ушкодження нейронів при інсульті. Глутамат – основний збуджувальний нейротрансмітер у центральній нервовій системі, який у нормальних умовах регулює синаптичну передачу. Однак при інсульті відбувається його надмірне накопичення в синаптичній щілині, що призводить до гіперактивації NMDA-рецепторів та надмірного входу кальцію у клітини. Це викликає активацію ферментів, таких як фосфоліпази, протеази та ендонуклеази, які руйнують клітинні структури, спричиняють цитотоксичний набряк та клітинну смерть (Lai et al., 2019).

3. **Окислювальний стрес.** Даний процес відіграє центральну роль у пошкодженні мозку при інсульті. Він зумовлений надлишковим виробництвом реактивних форм кисню та азоту. Ці молекули ушкоджують ліпід, білки та ДНК, призводячи до апоптозу та некрозу нейронів. Сучасні дослідження також підкреслюють важливість антиоксидантної системи захисту мозку від окислювального стресу і розглядають її як потенційну мету для терапії (Candelario-Jalil et al., 2020).

4. **Запальна відповідь.** Інсульт ініціює сильну запальну відповідь, що включає активацію мікроглії, астроцитів та інфільтрацію лейкоцитів в уражену тканину мозку. Цитокіни та хемокіни, такі як інтерлейкін-1 $\beta$  і фактор некрозу пухлини- $\alpha$ , відіграють ключову роль у модуляції запалення та пошкодження нейронів. Запалення може спричинити вторинне пошкодження мозку, що погіршує результат захворювання. Контроль запальної відповіді розглядається як перспективний підхід у лікуванні інсульту (Iadecola et al., 2020).

5. **Апоптоз та некроз.** Це два основні механізми, через які відбувається клітинна смерть при інсульті. Апоптоз є запрограмованою клітинною смертю, що регулюється каскадами сигнальних шляхів. На відміну від апоптозу, некроз – неконтрольований процес, який супроводжується розривом клітинної мембрани та вивільненням внутрішньоклітинного вмісту, що викликає запальну відповідь. Сучасні дослідження спрямовані на з'ясування молекулярних механізмів цих процесів для розробки терапевтичних стратегій, які здатні мінімізувати ушкодження мозку (Galluzzi et al., 2018).

6. **Ремоделювання та нейропластичність.** Ці процеси починаються після гострого періоду інсульту та спрямовані на відновлення втрачених функцій. Нейрогенез, ангиогенез та синаптична пластичність відіграють у них важливу роль. Дослідження показують, що фактори росту, такі як нейротрофічний мозковий фактор (BDNF) і судинний ендотеліальний фактор росту, сприяють відновленню мозку. Терапевтичні підходи, спрямовані на посилення даних процесів, розглядаються як перспективні для реабілітації пацієнтів після інсульту (Alvarez-Buylla et al., 2018).

Важливим етапом цих патофізіологічних процесів є недостатність енергозабезпечення клітин мозку, зменшення кровотоку та зниження перфузійного тиску внаслідок станів, що передують розвитку інсульту. Серед них хронічна ішемія головного мозку, пов'язана із церебральним атеросклерозом, гіпертензивною енцефалопатією та наслідками попередніх інсультів, астенічний синдром, хронічний стрес. Ці стани призводять до гіпоксії, зникнення ауторегуляторного бар'єру та виникнення ішемії (Kirdajova et al., 2020)

Удосконалення розуміння біохімічних змін, що відбуваються у головному мозку внаслідок інсульту, визначає основні напрями терапії церебрального інсульту та відкриває нові можливості для розробки ефективних терапевтичних стратегій і поліпшення результатів лікування.

Рання специфічна (диференційована) медикаментозна терапія МІ включає такі методи, як:

- тромболітична терапія;
- антитромбоцитарна терапія;
- лікування набряку головного мозку та корекція внутрішньочерепного тиску (медикаментозна терапія, проведення хірургічної декомпресії).

Окрім швидкого відновлення кровопостачання у тканини головного мозку, важливе місце у комплексному лікуванні займає нейропротекторна терапія, спрямована на захист нервових клітин від ушкоджень. Сучасні нейропротектори мають бути мультимодальними, щоб діяти одразу на різні ланки «ішемічного каскаду» та ефективно впливати на відновлення функціонального стану нейронів. Таким є **Нейрофлавін\*** – комплексний препарат, що містить бурштинову кислоту, інозин, вітамін РР (нікотинамід) та вітамін В<sub>2</sub> (рибофлавін). Компоненти Нейрофлавіну є самостійними лікарськими засобами, які давно відомі й широко використовуються у медичній практиці.

Зокрема, бурштинова кислота, також відома як сукцинат, є важливою органічною сполукою, що відіграє ключову роль у метаболічних процесах, оскільки являє собою проміжну ланку в циклі Кребса. Цей цикл відбувається у мітохондріях, де бурштинова кислота окислюється до фумарату з утворенням аденозинтрифосфату – основного джерела енергії для клітинних процесів. Порушення в циклі Кребса можуть призвести до енергетичного дефіциту, що особливо критично для клітин мозку, які мають високу метаболічну активність і споживають значну кількість енергії.

Останніми роками бурштинова кислота привернула увагу дослідників завдяки своїм потенційним нейропротекторним ефектам на клітини мозку. Дослідження показали, що бурштинова кислота, виступаючи в ролі антиоксиданту та антигіпоксанта, здатна (Filipovic, Gass, 2015):

- захищати клітини мозку від шкідливого впливу активних форм кисню;
- знижувати рівень лактату/пірувату;
- поліпшувати метаболізм глюкози у клітинах мозку;
- відновлювати пошкоджені клітини.



О.А. Ярошевський

Наступний компонент Нейрофлавіну – інозин, є попередником аденозину, ключового нейротрансмітера. Наукові дослідження показують, що інозин стимулює синтез нейротрофічних факторів, таких як BDNF, та сприяє регенерації аксонів, що важливо для реабілітації після інсульту (Chen et al., 2002).

Вітамін РР (нікотинамід) і вітамін В<sub>2</sub> (рибофлавін) добре зарекомендували себе у підтриманні здоров'я та функціонування нервової системи. Нікотинамід є ключовим компонентом коферментів NAD<sup>+</sup> та NADP<sup>+</sup>, які беруть участь в окисно-відновних реакціях клітин. Ці коферменти критично важливі для виробництва енергії та захисту клітин від окислювального стресу. Рибофлавін є попередником коферментів FAD і FMN, залучених у клітинне дихання та енергетичний обмін. Він чинить протекторну дію на мозок і сприяє захисту нейронів від ушкоджень, зумовлених гіпоксією та ішемією, що особливо важливо в лікуванні інсультів (Powers, 2003). Спільне використання нікотинаміду та рибофлавіну посилює їх позитивний вплив через поліпшення енергетичного обміну, зниження окислювального стресу та запальних процесів.

Поєднання всіх компонентів та їх оптимальне дозування забезпечує:

- нормальний енергетичний метаболізм нервової системи;
- захист клітин від оксидативного стресу;
- зниження втомлюваності.

Раніше така комбінація речовин була поєднана у препараті Цитофлавін і довела свою ефективність у пацієнтів з інсульту. Застосування Цитофлавіну як метаболічного нейропротектора у гострому періоді ішемічного інсульту сприяло зменшенню летальності у 2,4 раза порівняно із плацебо при призначенні препарату у перші 6-12 год від початку розвитку захворювання та у 1,7 раза – у пізніші терміни. Крім того, протягом лікування у хворих, які отримували Цитофлавін, спостерігалася позитивна динаміка неврологічного статусу у 94% випадках порівняно з 40,7% пацієнтів групи плацебо (Федін та співавт., 2006).

Таким чином, останні досягнення у галузі вивчення патогенезу інсульту дозволяють обирати підходи, що поліпшуватимуть результати для пацієнтів. Сучасні підходи лікування, які ґрунтуються на даних наукових досліджень, спрямованих на захист нейронів та стимуляцію регенерації, здатні відновлювати якість життя пацієнтів після інсульту, що сприяє кращому прогнозу. Комбінована дія препарату Нейрофлавін забезпечує захист нейронів від гіпоксії та стресу, сприяє поліпшенню пам'яті та уваги, прискорює відновлення після інсультів та інших гіпоксичних ушкоджень головного мозку.

\* Нейрофлавін випускається у вигляді капсул, що призначають за схемою для дорослих – приймати за півгодини до їжі по 1 капсулі двічі на добу. Капсули не розжовувати, запивати 100 мл води. Інтервал між споживаннями має становити 8-10 год (сніданок та вечеря).