

Громова О.А.^{1,2}, Торшин И.Ю.², Пронин А.В.^{1,2}, Волков А.Ю.²

¹ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия;

²Российский сотрудничающий центр «Нейробиология» Института микроэлементов под эгидой ЮНЕСКО при ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

¹153000, Иваново, Шереметевский пр., 8;

²117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Синергичные нейротрофические эффекты пирацетама и тиотриазолина

Рассмотрен синергизм между ноотропным препаратом пирацетамом и препаратом метаболического действия тиотриазолином, поддерживающим энергетический метаболизм и выживание нейронов и других видов клеток. Пирацетам — ноотропный препарат, химическое производное пирролидона, применяется в неврологической, психиатрической и наркологической практике. Имеются данные о положительном действии пирацетама у больных пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца. Предполагается, что пирацетам стимулирует окислительно-восстановительные процессы, усиливает утилизацию глюкозы, улучшает регионарный кровоток в ишемизированных участках мозга. В результате действия препарата активизируются гликолитические процессы, повышается концентрация АТФ в мозговой ткани. Тиотриазолин — соединение, обладающее антиоксидантными, противоишемическими свойствами. Совместное применение пирацетама и тиотриазолина представляет собой инновационное направление в лечении инсульта и других поражений мозга, особенно на фоне резистентности к инсулину и высокого уровня глюкозы в крови. В статье рассмотрены нейробиологические свойства тиотриазолина и пирацетама, синергично оказывающих нейропротекторное и нейротрофическое действие.

Ключевые слова: пирацетам; тиотриазолин; тиациетам; нейропротекция; нейротрофический эффект.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для ссылки: Громова ОА, Торшин ИЮ, Пронин АВ, Волков АЮ. Синергичные нейротрофические эффекты пирацетама и тиотриазолина. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;(8)1:86–89.

Synergistic neurotrophic effects of piracetam and thiotriazoline

Gromova O.A.^{1,2}, Torshin I. Yu.², Pronin A. V.^{1,2}, Volkov A. Yu.²

¹Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia;

²Russian Satellite Neurobiology Center, Trace Element Institute for UNESCO, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹8, Sheremetevsky Passage., Ivanovo 153000;

²1, Ostrovityanov St., Moscow 117997

The paper considers the synergy between the nootropic drug piracetam and the metabolic agent thiotriazoline that maintains energy metabolism and survival of neurons and other types of cells. Piracetam, a nootropic drug, a chemical pyrrolidone derivative, is used in neurological, psychiatric, and narcological practice. There is evidence on the positive effect of piracetam in elderly and senile patients with coronary heart disease. This drug is supposed to stimulate redox processes, to enhance glucose utilization, and to improve regional blood flow in the ischemic brain regions. Due to its action, the drug activates glycolytic processes and elevates ATP concentrations in brain tissue. Thiotriazoline is a compound that has antioxidant, anti-ischemic properties. The co-administration of piracetam and thiothriazoline is an innovation area in the treatment of stroke and other brain damages, especially in insulin resistance and high blood glucose levels. The paper considers the neurobiological properties of thiotriazoline and piracetam, which synergistically exert neuroprotective and neurotrophic effects.

Keywords: piracetam; thiotriazoline; thiacyetam; neuroprotection; neurotrophic effect.

Contact: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For reference: Gromova OA, Torshin IYu, Pronin AV, Volkov AYu. Synergistic neurotrophic effects of piracetam and thiotriazoline. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;(8)1:86–89.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-86-89>

В нашей стране ноотропные препараты используются в терапии и профилактике ишемических заболеваний головного мозга, прежде всего ишемического инсульта. Пирацетам — ноотропный препарат, химическое производное пирролидона, который применяется в неврологической, психиатрической и наркологической практике (рис. 1). Имеются данные о положительном действии пирацетама у

больных пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца (ИБС) [1, 2]. К октябрю 2015 г. в базе данных PubMed было представлено 3113 исследований, посвященных нейробиологическим и клиническим эффектам пирацетама [3–11].

Механизм действия препарата окончательно неясен. Показано модулирующее влияние рацетамов на АМРА-глу-

таматные рецепторы и снижение агрегации тромбоцитов. Предположительно пирацетам стимулирует окислительно-восстановительные процессы, усиливает утилизацию глюкозы, улучшает регионарный кровоток в ишемизированных участках мозга. В результате действия препарата активизируются гликолитические процессы, повышается концентрация АТФ в мозговой ткани.

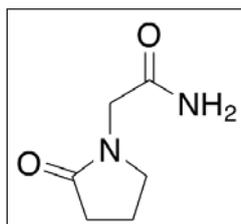


Рис. 1. Химическая структура пирацетама

У пациентов с сахарным диабетом (СД) и инсулинорезистентностью ишемия головного мозга протекает особенно тяжело. Гипергликемия стимулирует нейрональную дисфункцию (в частности, вследствие неферментативного гликирования белков и окислительного стресса [3]). Поэтому в терапию ишемического инсульта у пациентов с нарушениями углеводного обмена (СД 2-го типа, глюкозотолерантные состояния и т. д.) перспективно включать эффективные и безопасные эссенциальные микронутриенты (витамины группы В, хром, тиоктовая кислота, биофлавоноиды, омега-полиненасыщенные жирные кислоты и др.) и даже специальные противодиабетические препараты. Кроме того, классическими осложнениями СД являются неврологические поражения – диабетическая полиневропатия и ретинопатия.

Тиотриазолин – соединение, обладающее антиоксидантными, противоишемическими свойствами. Совместное применение пирацетама и тиотриазолина представляет собой инновационное направление в лечении инсульта и других поражений мозга, особенно на фоне резистентности к инсулину и высокого уровня глюкозы в крови. В работе рассматриваются нейробиологические свойства тиотриазолина и пирацетама, синергично оказывающих нейропротекторное и нейротрофическое действие.

Нейробиологические эффекты пирацетама

Нейробиологические эффекты пирацетама хорошо изучены. Пирацетам регулирует деятельность АМРА-рецепторов, которые участвуют в формировании синаптической пластичности. Активация АМРА-рецепторов повышает экспрессию мозгового нейротрофического фактора (BDNF) за счет модуляции глутаматергической передачи внутриклеточного сигнала, улучшения долговременной потенциации и повышения экспрессии других нейротрофинов [8].

Пирацетам и его производные способствуют повышению уровня нейротрофических факторов в головном мозге. В эксперименте курсовое введение пирацетама сопровождалось повышением экспрессии белка BDNF в гиппокампе и корковых тканях. Начальная концентрация BDNF в гиппокампе составляла $0,091 \pm 0,005$ пг/мкг, а после введения препарата – $0,115 \pm 0,004$ пг/мкг [9].

Леветирацетам, химический аналог пирацетама, дозозависимо стимулирует экспрессию BDNF в кортикальных астроцитах уже в очень низких концентрациях (1–10 мкг/мл) [10].

Пирацетам достоверно ($p < 0,01$) повышал экспрессию нейротрофина 3 (NT3), которая снижалась при поражении

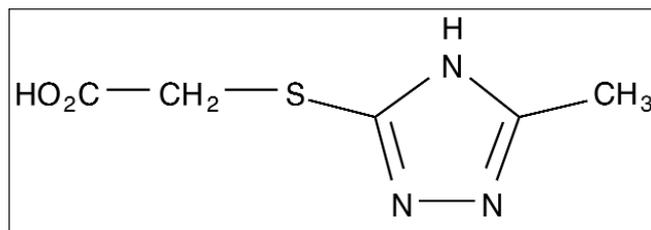


Рис. 2. Химическая структура тиотриазолина

нервной системы, вызванном хлоридом алюминия (модель подострого старения мозга) [11].

Фармакологические свойства тиотриазолина

Молекула тиотриазолина (рис. 2) обладает антиоксидантным, гепатопротекторным, противоишемическим, мембраностабилизирующим, иммуномодулирующим, холатостимулирующим действием и др. Тиотриазолин активизирует анаэробный гликолиз, апоптоз, обладает антиоксидантным эффектом, улучшает микроциркуляцию [12].

Нарушения энергетического обмена вследствие ишемии играют центральную роль в патогенезе цереброваскулярных заболеваний, ИБС, патологии зрения вследствие нарушений кровообращения и др. [13, 14]. Возникающее при этом неконтролируемое образование свободных радикалов является универсальным ключевым механизмом повреждения клеток и тканей при всех патологических процессах, вызванных тканевой ишемией и ведущих к апоптозу. Основные эффекты антиоксидантного препарата тиотриазолин реализуются на всех этапах развития гипоксических и ишемических повреждений на уровне клеток ЦНС и миокарда, что оказывает комплексное лечебное действие при коморбидной сосудистой патологии [15], поэтому тиотриазолин используется в неврологии, кардиологии, хирургии и офтальмологии [16]. Так, при амбулаторной терапии тиотриазолином пациентов с различными вариантами ИБС в течение как минимум 30 дней выявлены клинически значимое уменьшение тяжести стенокардии, суточной потребности в препаратах нитроглицерина, положительная динамика функционального состояния миокарда [17]. Исследование влияния тиотриазолина на структурно-функциональные параметры сердца и клиническое течение сердечной недостаточности показало, что препарат способствует повышению как систолической, так и диастолической функции левого желудочка, уменьшению выраженности клинических проявлений сердечной недостаточности и увеличению толерантности к физической нагрузке [18].

Изучена возможность защитного влияния тиотриазолина на развитие экспериментальной световой катаракты. Инстилляцией тиотриазолина в процессе светового воздействия на экспериментальных животных существенно задерживали развитие патологических изменений в хрусталике. Факт защитного влияния препарата на развитие помутнений в хрусталике при световом воздействии рассматривается как экспериментальная предпосылка для применения тиотриазолина для лечения световой катаракты [19].

Тиотриазолин оказывает выраженное нейропротективное действие при экспериментальной модели инсульта, тормозя гибель нейронов, прежде всего в сенсомоторной

зоне фронтальной коры. Ишемическая гибель нейронов происходит вследствие осмотолиза, а нейропротективное действие тиотриазолина реализуется путем стимуляции активности экспрессии генов и синтеза белков [20].

При использовании по отдельности недостатком тиотриазолина, как и пирacetama, является замедленное фармакологическое действие. Фармакологические преимущества сочетания тиотриазолина с пирacetамом в составе другого препарата – тиоцетама, обусловлены взаимопотенцирующим действием тиотриазолина, оказывающего антиоксидантный и церебропротективный эффект, и пирacetama, обладающего ноотропными свойствами. Такое сочетание средство расширяет спектр присущего тиотриазолину фармакологического действия и исключает обострение коронарной недостаточности и диспептических явлений, возможных при использовании пирacetama [21].

В эксперименте электрошоков и скополамин вызывали забывание навыка у животных при воспроизведении условной реакции пассивного избегания через 24 ч после обучения. Предварительное введение тиотриазолина, пирacetama или ноотрила опытным животным и последующее применение амнестических факторов вызывало значительное увеличение латентного времени рефлекса, т. е. сохранение навыка обучения по сравнению с контрольными животными [21].

Церебропротективные свойства тиоцетама изучали на двух моделях экспериментального инсульта у крыс: а) ишемию мозга вызывали билатеральной перевязкой общих сонных артерий; б) геморрагическое повреждение головного

мозга – путем введения аутокрови в область внутренней капсулы. Применение тиоцетама оказывало значительное церебропротективное действие при экспериментальной ишемии головного мозга, о чем свидетельствовало снижение уровня малоновго диальдегида в ишемизированных тканях головного мозга. В условиях геморрагической модели инсульта выживаемость животных при назначении тиоцетама составляла 83%, пирacetama – 50% и тиотриазолина – 33% [21].

Заключение

Представленные в настоящей работе результаты фундаментальных исследований указывают на синергичное действие пирacetama и тиотриазолина в повышении уровня и активизации нейротрофических факторов (в частности, BDNF), особенно на фоне адекватной физической нагрузки. В России зарегистрирован препарат «Тиоцетам», представляющий собой сочетание пирacetama и тиотриазолина [22]. Препарат хорошо зарекомендовал себя при лечении пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта, при нарушениях речи, психических и соматических расстройствах, сниженной активности, нарушении эмоциональной сферы. Тиоцетам применяется при лечении (в восстановительном периоде) сосудистой, токсической и травматической энцефалопатии, для устранения абстинентного синдрома при алкогольной интоксикации, при диабетической энцефалопатии. Тиотриазолин облегчает реализацию нейротрофических, мнестических и когнитивных эффектов пирacetama, особенно в условиях осложненного метаболизма глюкозы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский МД. Лекарственные средства. 19-е изд. Москва: Новая волна; 2015. С. 111-5. [Mashkovskii MD. *Leikarshtvennyye sredstva* [Medications]. 19th ed. Moscow: Novaya volna; 2015. P. 111-5.]
2. Воронина ТА, Серединин СБ. Ноотропные препараты, достижение и новые проблемы. Экспериментальная и клиническая фармакология. 1998;61(4):3-9. [Voronina TA, Seredinin SB. Nootropics, achievement and new challenges. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 1998;61(4):3-9. (In Russ.)].
3. Tomlinson DR. Future prevention and treatment of diabetic neuropathy. *Diabetes Metab*. 1998 Nov;24 Suppl 3:79-83.
4. Tuglu D, Yuvanc E, Ozan T, Bal F, et al. Protective effects of udenafil citrate, piracetam and dexmedetomidine treatment on testicular torsion/detorsion-induced ischaemia/reperfusion injury in rats. *Andrologia*. 2015 Nov 20. doi: 10.1111/and.12499. [Epub ahead of print].
5. Kovalev GI, Kondrakhin EA, Salimov RM, Neznamov GG. The influence of piracetam on behavior and brain receptors in C57BL/6 and BALB/c mice: nootropic and anxiolytic effects. *Eksp Klin Farmakol*. 2013;76(9):3-10.
6. Fang Y, Qiu Z, Hu W, et al. Effect of piracetam on the cognitive performance of patients undergoing coronary bypass surgery: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2014 Feb;7(2):429-34. Epub 2013 Nov 26.
7. Stockburger C, Kurz C, Koch KA, et al. Improvement of mitochondrial function and dynamics by the metabolic enhancer piracetam. *Biochem Soc Trans*. 2013 Oct;41(5):1331-4. doi: 10.1042/BST20130054.
8. O'Neill MJ, Bleakman D, Zimmerman DM, Nisenbaum ES. AMPA receptor potentiators for the treatment of CNS disorders. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2004 Jun;3(3):181-94.
9. Firstova Iulu, Dolotov OV, Kondrakhin EA, et al. Effects of nootropic drugs on hippocampal and cortical BDNF levels in mice with different exploratory behavior efficacy. *Eksp Klin Farmakol*. 2009 Nov-Dec;72(6):3-6.
10. Cardile V, Pavone A, Gulino R, et al. Expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) in rat astrocyte cultures treated with Levetiracetam. *Brain Res*. 2003 Jun 27;976(2):227-33.
11. Gao L, Peng X, Huo S, et al. Acteoside enhances expression of neurotrophin-3 in brain tissues of subacute aging mice induced by D-galactose combined with aluminum trichloride. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2014 Oct;30(10):1022-5.
12. Козловский ВИ, Коневалова НЮ, Козловская СП. Новый цитопротектор тиотриазолин. Вестник фармации. 2007;34(4):55-9. [Kozlovskii VI, Konevalova NYu, Kozlovskaya SP. New cytoprotector thiotriazolol. *Vestnik farmatsii*. 2007;34(4):55-9. (In Russ.)].
13. Дунаев ВВ, Крайдашенко ОВ, Красько НП и др. Тиотриазолин в терапии ишемической болезни сердца. Рецепт. 2007;54(4):81-3. [Dunaev VV, Kraidashenko OV, Kras'ko NP, et al. Thiotriazolol in the treatment of coronary heart disease. *Retsept*. 2007;54(4):81-3. (In Russ.)].
14. Манищенко ЮА, Шкала ЛВ, Дудич ТИ и др. Оксидантный стресс у больных с сахарным диабетом 2-го типа, сочетанным с обострением хронического пиелонефрита. Международный эндокринологический журнал. 2013;51(3):19-22. [Manishchenkova YuA, Shkala LV, Dudich TI, et al. Oxidative stress in patients with diabetes mellitus of the 2nd type, associated with exacerbation of chronic pyelonephritis. *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal*. 2013;51(3):19-22. (In Russ.)].
15. Шишкова ВН. Основные патогенетические механизмы развития ишемических повреждений и возможность их коррекции у пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой патологией. Фарматека. 2015;(13):64-9. [Shishkova VN. The main pathogenetic mechanisms of development of ischemic damage and the possibility of their correction in patients with concomitant cardiovascular pathology. *Farmateka*. 2015;(13):64-9. (In Russ.)].
16. Карабут ЛВ. Применение тиотриазолина в неврологической практике. Проблемы экологичной та медичної генетики і клінічної імунології. 2011;(5):341-7. [Karabut LV. The use of thiotriazolol in neurological practice.

Problemi ekologichnoï ta medichnoï genetiki i klinichnoï imunologii. 2011;(5):341-7.

(In Russ.)].

17. Савченко МА, Ярмолевич ВВ, Власенкова ЕС, Борис МА. Применение тиотриазолина в амбулаторной практике: опыт и перспективы. Медицинские новости. 2013;(9):69-74. [Savchenko MA,

Yarmolovich VV, Vlasenkova ES, Boris MA. The use of thiotriazolol in outpatient facilities: experience and prospects. *Meditsinskie novosti.* 2013;(9):69-74. (In Russ.)].

18. Ушаков АВ, Гагарина АА. Эффективность метаболической терапии в лечении пациентов с сердечной недостаточностью на фоне сахарного диабета. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2015;8(3): 28-32. [Ushakov AV, Gagarina AA. Efficiency of metabolic therapy in treatment of patients with heart failure on the background of diabetes

mellitus. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya.* 2015;8(3):28-32. (In Russ.)].

19. Аль СС. Положительное действие инстилляций тиотриазолина на состояние хрусталика в условиях экспериментальной световой катаракты. Проблемы экологичноï та медичноï генетики і клінічної. 2009;(6):307-15. [Al' SS. The positive effect of instillation of thiotriazolol on the condition of the lens in experimental cataract light conditions. *Problemi ekologichnoï ta medichnoï genetiki i klinichnoï.* 2009;(6):307-15. (In Russ.)].

20. Беленичев ИФ, Сидорова ИВ, Дунаев ВВ и др. Фармакологическая нейропротекция постинсультных повреждений нейронов сенсорной зоны фронтальной коры и гиппокампа у крыс. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2006;69(5):11-5. [Belenichev IF, Sidorova IV, Dunaev VV, et al. Pharmacological neuropro-

tection of post-stroke damage of neurons in the sensorimotor areas of the frontal cortex and hippocampus in rats. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2006;69(5):11-5. (In Russ.)].

21. Мазур ИА, Стец ВР, Волошин НА и др. Церебропротекторное и ноотропное лекарственное средство в таблетках, покрытых оболочкой. Патент на изобретение РФ № 2248203 от 14.02.2003. [Mazur IA, Stets VR, Voloshin NA, et al. Cerebroprotective and nootropic drug in the coated tablets. The patent for invention of the Russian Federation № 2248203. 14.02.2003.]

22. Тиоцетам (Tiocetam), инструкция по применению, противопоказания, состав [Tiocetam, instructions for use, contraindications, composition].

http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_50956.htm

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.