

Вплив стресу на регуляцію функцій головного мозку та шляхи медикаментозної корекції їх порушень

За матеріалами XXIV Міжнародної науково-практичної конференції

«Реабілітація військових з кардіocereбральними ураженнями, профілактика ускладнень» (1-2 листопада 2023 р.)

На початку листопада поточного року в режимі онлайн відбулася XXIV Міжнародна науково-практична конференція, присвячена 30-річчю з дня заснування Національної академії медичних наук (НАМН) України «Реабілітація військових з кардіocereбральними ураженнями, профілактика ускладнень». Доповіді, що прозвучали в межах цього заходу, були присвячені таким актуальним темам, як сучасні аспекти нейрофармакології черепно-мозкової травми, когнітивні та психоемоційні порушення за вибухових травм, проблеми психоневрологічної, фізичної реабілітації цивільних та військово-службовців, мультидисциплінарний підхід до проблем хронічного болю тощо. Пропонуємо до вашої уваги стислий огляд доповіді д.мед.н., чл.-кор. НАМН України, завідувачки відділу судинної патології головного мозку ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», професорки Світлани Михайлівни Кузнецової на тему «Посттравматичні порушення головного мозку та їх корекція».

Останніми роками внаслідок дії багатьох стресових чинників поширеність розладів психічного здоров'я серед населення України стрімко зростає. Війна, яку зараз переживає наше суспільство, у поєднанні з наслідками пандемії COVID-19, стали основою посилення тягаря психічних порушень для громадського здоров'я. Психологічні проблеми, пов'язані зі стресом, як-от тривога, нервозність, неспокій, пригнічений настрій, можуть призвести до патологічних змін, наприклад, до підвищеного ризику інфекційних або серцево-судинних захворювань, цукрового діабету, депресивного розладу або змін у процесах старіння. Цей зв'язок зумовлений тим, що нервова система регулює всі процеси в організмі та реагує на них через нейроендокринну, вегетативну та імунну системи. Власне, внутрішні та зовнішні (навколишні) стимули, які обробляються в організмі вегетативною нервовою системою та спричиняють вивільнення специфічних гормонів у кров, визначають поведінкові реакції людини на стрес. Для негайної реакції характерна активація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, що зумовлює підвищення рівня катехоламінів (адреналіну і норадреналіну) та кортикостероїдів. Норадреналін, що виробляється в головному мозку (мигдалеподібному тілі й блакитній плямі [*locus coeruleus*]), відіграє ключову роль в обробці інформації та опосередкуванні наслідків стресу. Він модулює збудження, яке виникає у фронтальних ділянках мозку внаслідок стресу, зумовлюючи підвищення уваги та змінюючи кортикальний рівень збудження усіх зон головного мозку для забезпечення швидшої обробки інформації (Bouret, 2012; van Marle, 2010; Veer, 2011). У такий спосіб для переживання стресу характерний стан підвищеної пильності, що охоплює більший ступінь кіркового збудження, тонічну активність м'язів і швидку реакцію на зовнішні стимули (Olbrich et al., 2013). Хронічний стрес упродовж >21 дня посилює суб'єктивні відчуття страху, спричинені функціонуванням мигдалеподібного тіла, і порушує когнітивні функції через дію на гіпокамп (McEwen, 2007). Внаслідок впливу різних етіологічних чинників відбувається багаторівнева системна дизрегуляція функцій головного мозку на різних рівнях: нейрометаболічному (зміни в продукуванні й обміні нейромедіаторів), енергетичному (регуляція споживання аденозинтрифосфату [АТФ], глюкози тощо), органічному (порушення гемодинаміки та кардіо-церебральних взаємозв'язків) та клітинному (зменшення резерву ембріональних клітин мозку та нейропластичності). Стрес може зумовити дисбаланс нейронних ланцюгів, що, своєю чергою, матиме вплив на системну фізіологію через нейроендокринні, вегетативні, імунні й метаболічні медіатори. За короткочасного впливу ці зміни можуть бути адаптивними і не позначатися на загальній регуляції організму людини. Якщо загроза зберігається тривалий час, така дезадаптація призводить до надмірної активації збуджувальних амінокислот, потенційованої глюкокортикоїдами, та до незворотного ушкодження головного мозку. Тому стратегія терапії наслідків хронічного стресу потребує комплексного втручання з поєднанням фармакологічної та поведінкової терапії. Медикаментозні заходи можуть пом'якшити вплив гострого стресу та психофізіологічних реакцій. Проте приймання таких препаратів для боротьби зі стресом може бути проблемним через небажані побічні ефекти внаслідок тривалих інтервенцій. Тож для корекції впливу стресу все частіше вдаються до рослинних лікарських препаратів, які є безпечною альтернативою традиційним засобам. Сьогодні на фармринку України одним із таких засобів із доведеною ефективністю є **Ньюрексан**

(виробництва компанії Neel, Німеччина). Це багатокомпонентний рослинний препарат, схвалений Федеральним інститутом ліків і медичних приладів Німеччини (*нім.* Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte [BfArM]) для лікування розладів сну та тривожності.

У межах своєї доповіді пані Кузнецова представила результати дослідження, виконаного на базі ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», яке було присвячене вивченню впливу стресу на регуляцію активності головного мозку та ефективності терапії препаратом Ньюрексан на зменшення наслідків стресу.

Як відомо, електроенцефалографія (ЕЕГ) є надійним методом дослідження активності мозку. Протягом останнього десятиліття ЕЕГ усе частіше застосовують як інструмент для характеристики механізму дії лікарських засобів, що впливають на нервову систему, і для прогнозування клінічної відповіді на лікування. J.A. Michael et al. (2021) у систематичному аналізі 66 досліджень визначили, що змінений контроль уваги за психічних розладів пов'язаний зі специфічними змінами щодо активності мозку, які можна зареєструвати за допомогою ЕЕГ.

У дослідженні, яке очолювала Світлана Михайлівна, пацієнтам, які проживають в Україні та перебувають під впливом хронічного стресу, для корекції цих змін призначали препарат Ньюрексан. За результатами цього дослідження, Ньюрексан чинив вплив на α -, δ - та θ -ритм у фронтальній корі головного мозку та ретикулярній формації. Власне, зміни на ЕЕГ було встановлено вже за годину після одноразового перорального приймання Ньюрексан. Так, у пацієнтів фіксували збільшення потужності δ -, α_1 - та α_2 -ритмів порівняно з даними контрольної ЕЕГ перед застосуванням вказаного препарату. Такі зміни засвідчили, що Ньюрексан як психоактивний засіб має зі значні переваги щодо швидкості дії порівняно з іншими препаратами рослинного походження. За даними попередніх досліджень, індуковані Ньюрексаном зміни α_2 -хвиль можна інтерпретувати як інактивацію дофамінергічної системи (Dimpfel et al., 1987, 2008). Тоді як зміни δ -хвиль є підтвердженням взаємодії препарату з холінергічною системою головного мозку, наслідком якої є седация (Dimpfel et al., 2001). Застосування препарату Ньюрексан також сприяло зниженню активності β_2 -ритму в лобно-скроневих відділах (Dimpfel, 2019).

Ці висновки також було підтверджено у дослідженні G.V. Chand et al. (2021). Як зазначають дослідники, ЕЕГ пацієнтів фіксували під час трьох сеансів у стані спокою на початковому етапі дослідження, після отримання однієї дози препарату Ньюрексан або плацебо і згодом — після впливу психосоціального стресу. У пацієнтів, які отримали плацебо, стан підвищеної тривожності зберігався протягом тривалішого періоду часу після пережитого гострого стресу. Пацієнти, які отримували Ньюрексан, мали значно нижчі середні рівні збудливості та значно більшу тривалість часу у стані нижчої тривожності після стресу. Ці результати підтверджують, що Ньюрексан є ефективним препаратом для зменшення впливу стресу на регуляцію активності головного мозку.

Вплив препарату Ньюрексан зумовлений активністю речовин, які входять до його складу: рослинних компонентів вівса посівного (*Avena sativa*), кави арабійської (*Coffea arabica*), пасифлори інкарнатної (*Passiflora incarnata*) та цинку валеріанату (*Zincum isovalerianicum*). У подвійному сліпому контрольованому плацебо дослідженні застосування *Passiflora incarnata* виявилось так само ефективним для усунення симптомів тривожного розладу, як і приймання бензодіазепіну (Akhondzadeh



С.М. Кузнецова

et al., 2001). Зокрема, у трьох рандомізованих контрольованих дослідженнях було продемонстровано ансіолітичні властивості компонентів пасифлори за монотерапії і як частини комбінованої терапії (Akhondzadeh, 2001; Movafegh, 2008; Bourin et al., 1997). Седативну дію *Avena sativa* та її сприяння підвищенню глибини сну за приймання кофеїну було також підтверджено щонайменше в двох дослідженнях (Connor, 1975; Ruiz-Vega, 2003).

Як відомо, препарати валеріани лікарської (*Valeriana officinalis L.*) ефективні в лікуванні безсоння. У двох подвійних сліпих контрольованих плацебо дослідженнях одноразові дози екстракту валеріани (400-900 мг) значно поліпшували якість сну порівняно з плацебо (Leathwood et al., 1982, 1985). У двох рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях вплив екстракту валеріани (600 мг/добу) на безсоння був порівняним із дією оксазепаму (Dorn, 2000; Ziegler, 2002). Вищі дози екстракту валеріани (1500 мг у поєднанні з 360 мг хмелю) здатні підвищувати активність δ -хвилі, спричиняючи седативний ефект (Vonderheid-Guth et al., 2000). Хоча концентрація компонентів валеріани в препараті Ньюрексан нижча, їх поєднання із цинком синергічно опосередковує заспокійливий ефект. Зокрема, у двох обсерваційних дослідженнях було підтверджено, що Ньюрексан є добре переносимою альтернативою звичайній валеріані лікарській у терапії помірному безсонню та нервозності (Waldschutz, 2008; Hubner, 2009). Результати ретроспективного аналізу засвідчили потенційний сприяльний ефект *Zincum isovalerianicum* у пацієнтів із синдромом неспокійних ніг (Kröz et al., 2009). Клінічні дані продемонстрували, що приймання препарату Ньюрексан значно зменшує підвищення рівня біомаркерів стресу, зокрема кортизолу в слині та крові й адреналіну в плазмі крові (Doering et al., 2016).

До того ж терапія Ньюрексаном мала позитивний вплив на інші фізіологічні процеси, спричинені стресом, наприклад, на варіабельність серцевого ритму (Chand et al., 2019). Терапія Ньюрексаном асоційовалася з меншою кількістю супутніх захворювань і нижчим рівнем нервозності та тривожності (Hübner et al., 2009). У сукупності отримані дані свідчать про потенційну користь терапії препаратом Ньюрексан для осіб із порушеннями, пов'язаними зі стресом. Останній може призводити до гострого безсоння, а застосування Ньюрексану сприяло зменшенню затримки засинання, подовженню тривалості сну та поліпшенню його якості в пацієнтів із легкими та помірними порушеннями сну (Waldschütz and Klein, 2008).

Підсумовуючи, професорка зауважила, що незалежно від того, чи відчуває людина труднощі із засинанням або підтримкою сну, комплексний ефект стресу та недостатнього сну може мати негативний вплив на настрій і продуктивність впродовж дня. Отже, терапія препаратом Ньюрексан сприятиме поліпшенню функціонування вдень завдяки зменшенню втоми, ознак розладів настрою та покращенню якості нічного сну.

Підготувала **Ольга Загора**