

УДК 615.2, 615.31

ТАМЕРОН – КАК ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ПОСЛЕДСТВИЙ СТРЕССА У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ

TAMERON – AS A DRUG FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF NEUROPSYCHOLOGICAL CONSEQUENCES OF STRESS IN MILITARY PERSONNEL



Артем Михайлович Ермаков

кандидат биологических наук
заместитель начальника отдела контроля
фармацевтической службы качества МОУ «ИИФ»
ведущий научный сотрудник
Институт теоретической и экспериментальной
биофизики РАН
Адрес: 1422190, Московская обл., г. Пущино,
ул. Институтская, д. 3
Тел. +7 (4967) 73-94-28
E-mail: ao_ermakovy@rambler.ru

Ольга Николаевна Ермакова

кандидат биологических наук
научный сотрудник
Институт теоретической и экспериментальной
биофизики РАН
Адрес: 142290, Московская обл., г. Пущино,
ул. Институтская, д. 3
Тел. +7 (4967) 73-94-28
E-mail: beoluchi@yandex.ru

Елена Александровна Царькова

генеральный директор
Медицинская клиника «АксиоМед»
Адрес: 142210, Московская область, г. Серпухов,
ул 2-я Московская, д. 6, к. 5, помещ. 4А
Тел.: +7 (4967) 12-84-88
E-mail: axiomed@mail.ru

Алексей Николаевич Царьков

заслуженный деятель науки РФ
доктор технических наук, профессор
Президент Института – Председатель Правления
Института
МОУ «ИИФ»
Адрес: 142210 Московская обл., г. Серпухов,
Большой Ударный пер., д. 1а
Тел.: +7(4967) 35-31-93
E-mail: info@iifmail.ru

Аннотация

В статье рассматривается проблема острого и хронического стресса при тяжелых физических и психологических нагрузках у военнослужащих. Показано, что с физиологической и биохимической точки зрения последствия стресса, в виде нарушений работы головного мозга и посттравматических расстройств, связаны с развитием окислительного стресса в нервных клетках головного мозга и нейровоспалительными процессами. В качестве перспективного препарата для профилактики и лечения этих нарушений предлагается использование препарата Тамерон. Активное вещество препарата – аминодигидрофталазиндион натрия способно нормализовать окислительно-восстановительный потенциал в клетках и восстановить баланс про- и противовоспалительных цитокинов в нервной ткани головного мозга. Таким образом, применение препарата Тамерон может значительно снизить вероятность развития нейропсихологических последствий стресса.

Ключевые слова: Тамерон (аминодигидрофталазиндион натрия), антиоксиданты, стресс, окислительный стресс, нейровоспаление, посттравматические расстройства.

Summary

The article deals with the problem of acute and chronic stress during severe physical and psychological stress in military personnel. It is shown that from a physiological and biochemical point of view, the consequences of stress, in the form of brain disorders and post-traumatic disorders, are associated with the development of oxidative stress in the nerve cells of the brain and neuroinflammatory processes. As a promising drug for the prevention and treatment of these disorders, the use of the drug Tameron is proposed. The active substance of the drug – sodium aminodihydrophthalazinedione is able to normalize the redox potential in cells and restore the balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in the nervous tissue of the brain. Thus, use of the drug Tameron can significantly reduce the likelihood of developing neuropsychological consequences of stress.

Keywords: Tameron (sodium aminodihydrophthalazinedione), antioxidants, stress, oxidative stress, neuroinflammation, post-traumatic disorders.

Физиологический стресс, вызванный значительными длительными физическими и психическими нагрузками у военнослужащих как при

несении службы в мирное время, а особенно во время выполнения боевых операций, может приводить к длительным нейрогенным нару-

шениям работы головного мозга и развитию посттравматического стресса [1]. Впоследствии, посттравматический стресс способен перетекать в более тяжелые хронические формы вплоть до психических расстройств [2].

Как показывают многочисленные исследования, биологические последствия стресса в высокой степени ассоциированы с повышенными системными уровнями окислительного стресса и воспаления [3]. Эти факторы ускоряют клеточное старение и нейропрогрессию - патологическое ремоделирование нервных клеток и их связей между собой, которое происходит в течение хронического заболевания [4]. Развитие окислительного стресса и связанного с ним воспаления в нервной ткани при повышенных психических и физических нагрузках у военнослужащих может являться прямой причиной нарушений работы нейронов головного мозга и, следовательно, всех последствий этого процесса – посттравматического синдрома и прочих нейропсихологических расстройств.

Основной причиной окислительного стресса в клетках и тканях является нарушение баланса между концентрацией прооксидантов и антиоксидантов. В этом случае концентрация прооксидантных молекул (например, активных форм кислорода и азота) превышает способность доступных антиоксидантов (например, глутатиона, супероксиддисмутазы и других антиоксидантных ферментов) противодействовать этим высокоактивным и разрушительным молекулам [5]. Во время острого стресса количество антиоксидантов увеличивается в ответ на присутствие прооксидантных молекул, при длительном действии стресс-фактора (переход в хроническую фазу) антиоксидантная система истощается и это приводит к дегенерации клеток и их гибели – апоптозу [5]. Нейроны головного мозга особенно уязвимы при развитии окислительного стресса – из-за высокой метаболической потребности и состава липидов в мембранах клеток, которые очень чувствительны к окислению. Исследования показывают, что окислительный стресс приводит к нарушению гематоэнцефалического барьера, изменению процессов нейрогенеза, росту нейритов, а также изменениям морфологии мозга и структуры нервных связей [6].

Воспаление представляет собой аналогичную клеточную реакцию, которая инициируется повреждением клеток и играет роль во многих распространенных заболеваниях. Основная функция воспаления заключается в уничтожении повреждающих агентов и/или защите поврежденной ткани посредством пролиферации клеток воспаления, таких как нейтрофилы,

моноциты и лимфоциты. В месте воспаления эти клетки запускают высвобождение различных ферментов, активных форм кислорода и азота, провоспалительных цитокинов и других химических медиаторов, которые в итоге индуцируют окислительный стресс. Таким образом, окислительный стресс и воспаление возникают одновременно и они взаимосвязаны таким образом, что один процесс может легко вызвать другой и наоборот [7]. Современные исследования показывают, что оба состояния (окислительный стресс – воспаление) могут быть вызваны острым и хроническим психологическим или физиологическим стрессом [8].

Исходя из механизмов развития процессов повреждения нервной ткани окислительным стрессом и воспалением, в настоящее время внедряется применение различных антиоксидантных и/или противовоспалительных соединений для профилактики и лечения стрессовых нейрональных расстройств [9]. В исследованиях на животных и предварительных клинических испытаниях было показано, что использование антиоксидантных препаратов позволяет снизить риск развития болезни Альцгеймера и нейродегенеративных расстройств, нейровоспалительных реакций, которые также ассоциированы с нейровоспалительными процессами и окислительным стрессом [10]. В качестве таких соединений используют L-карнитин, N-ацетилцистеин, восстановленный глутатион, природные полифенолы (например, куркумин). Применение этих препаратов нормализует окислительно-восстановительный потенциал в клетках, улучшает настроение и общее самочувствие при стрессовых ситуациях [11-13].

В качестве перспективного препарата для профилактики и лечения когнитивных и психологических состояний после острых и хронических стрессовых нагрузок и, соответственно, нейровоспалительных процессов, связанных с окислительным стрессом у военнослужащих, можно рассматривать Тамерон. Этот препарат зарегистрирован и производится МОУ «Институт инженерной физики», разрешен к применению в качестве лекарственного средства (рег. №: ЛП-006597) [14,15]. Основа этого препарата – вещество аминодигидрофталазиндион натрия, которое обладает способностью нейтрализовать свободные радикалы в клетках и тканях организма. Это происходит как посредством химического взаимодействия Тамерона с активными формами кислорода, так и посредством активации внутриклеточных механизмов антиоксидантной защиты на уровне генетического аппарата клеток [16,17]. За счет модуляции

окислительно-восстановительного потенциала, Тамерон восстанавливает баланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, значительно снижая остроту течения воспалительных процессов в тканях и органах организма (вплоть до устранения цитокинового шторма при вирусных заболеваниях) [18,19].

В настоящее время аминодигидрофалазин-дион натрия исследуется несколькими фармацевтическими компаниями (Бахфарма (США), Метриофарм (Швейцария)) для лечения заболеваний, связанных с хроническими воспалительными реакциями и окислительным стрессом [20,21]. В частности, Бахфарма рассматривает это вещество как перспективный препарат для профилактики и лечения болезни Паркинсона, а также посттравматического расстройства ветеранов боевых действий – Болезни войны в Персидском заливе. Ранее было показано, что данное заболевание связано с окислительным стрессом, нейровоспалением и системным воспалением, которое сопровождается стойкими когнитивными и поведенческими нарушениями [22,23]. В частности, были проведены исследования воздействия аминодигидрофалазин-диона натрия на течение этого заболевания на примере модели у крыс. Применение препарата восстанавливало окислительно-восстановительные процессы в головном мозге у подопытных животных, а также в циркулирующей крови. Также наблюдалось снижение уровня воспалительных процессов и системного воспаления, улучшение нейрогенеза в головном мозге, когнитивных функций, настроения [24]. На примере других моделей (повреждения нейронов мозга у инфицированных ретровирусом мышей) были получены аналогичные результаты. Применение аминодигидрофалазин-диона натрия существенно снижало уровень окислительного стресса и нейровоспаления в головном мозге, снижало тяжесть течения заболевания [25].

Таким образом, применение препарата Тамерон военнослужащими в качестве профилактического и лекарственного средства будет способствовать нормализации окислительно-восстановительного баланса, и препятствовать развитию воспаления в нервных клетках головного мозга. Нормализация этих процессов будет сопровождаться большей устойчивостью человека к стрессовым факторам, повышению когнитивных функций мозга в стрессовых ситуациях, что особенно актуально при выполнении служебных обязанностей и в условиях боевых операций. Также применение препарата будет полезно при реабилитации и лечении посттравматических расстройств.

Литература

1. Miller M.W., Sadeh N. Traumatic stress, oxidative stress and posttraumatic stress disorder: neurodegeneration and the accelerated-aging hypothesis // *Mol Psychiatry*, 2014. 9(11). P. 1156-1162.
2. Yaffe K., Vittinghoff E., Lindquist K. et al. Posttraumatic stress disorder and risk of dementia among US veterans // *Arch Gen Psychiatry*. 2010. 67(6) P. 608-613.
3. Forman H.J., Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy // *Nat Rev Drug Discov.*, 2021. 30. P. 1-21.
4. Radi E., Formichi P., Battisti C., Federico A. Apoptosis and oxidative stress in neurodegenerative diseases // *J Alzheimers Dis.*, 2014. 42 Suppl 3. P. 125-152.
5. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine // *Redox Biol.*, 2015. №4. P. 180-183.
6. Uttara B., Singh A.V., Zamboni P., Mahajan R.T. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options // *Curr Neuropharmacol.*, 2009. 7(1). P. 65-74.
7. Biswas S.K. Does the interdependence between oxidative stress and inflammation explain the antioxidant paradox? // *Oxid Med Cell Longev.*, 2016. P. e569831
8. Miller M.W., Lin A.P., Wolf E.J., Miller D.R. Oxidative Stress, Inflammation, and Neuroprogression in Chronic PTSD // *Harv Rev Psychiatry.*, 2018. 26(2). P. 57-69.
9. Engelhart M.J., Geerlings M.I., Ruitenbergh A. et al. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease // *JAMA.*, 2002. 287(24). P. 3223.
10. Pettegrew J.W., Levine J., McClure R.J. Acetyl-L-carnitine physical-chemical, metabolic, and therapeutic properties: relevance for its mode of action in Alzheimer's disease and geriatric depression // *Mol Psychiatry.*, 2000. 5(6). P. 616-32.
11. Ribas G.S., Vargas C.R., Wajner M. l-carnitine supplementation as a potential antioxidant therapy for inherited neurometabolic disorders // *Gene.*, 2014. 533(2). P. 469-76.
12. Unnithan A.S., Jiang Y., Rumble J.L. et al. N-acetyl cysteine prevents synergistic, severe toxicity from two hits of oxidative stress // *Neurosci Lett*, 2014. 560. P. 71-6.
13. Monsey M.S., Gerhard D.M., Boyle L.M., Briones M.A., Seligsohn M., Schafe G.E. A diet enriched with curcumin impairs newly acquired and reactivated fear memories // *Neuropsychopharmacology.*, 2015. 40(5). P. 1278-88.
14. ФИПС. Товарные знаки, знаки обслуживания №598830 Российская Федерация. Товар-

СОВРЕМЕННАЯ МЕДИЦИНА И ФАРМАЦЕВТИКА

ный знак ТАМЕРОН. Заявл. 16.12.2015, опублик. 25.12.2016. Правообладатель: Межрегиональное общественное учреждение «Институт инженерной физики», 142210, Московская обл., г. Серпухов, Большой Ударный пер., 1А (RU).

15. Патент № 2744858 Российская Федерация, СПК С07D237/32 (2020.08); А61К31/502 (2020.08); А61К9/19 (2020.08) Способ получения лиофилизата аминокислотного препарата «Тамерон»: 2020116296: заявл. 28.04.2020 опублик. 16.03.2021. Патентообладатель: Межрегиональное общественное учреждение «Институт инженерной физики» (RU).

16. Ермаков А.М., Царькова Е.А. К вопросу об антиоксидантной активности препарата «Тамерон» // Известия Института инженерной физики, 2020. №3(57). С.103-106.

17. Qiang W., Cahill J.M., Liu J., Kuang X., Liu N., Scofield V.L., Voorhees J.R., Reid A.J., Yan M., Lynn W.S., Wong P.K. Activation of transcription factor Nrf-2 and its downstream targets in response to moloney murine leukemia virus ts1-induced thiol depletion and oxidative stress in astrocytes // J. Virol., 2004. Vol. 78(21). P. 11926–11938.

18. Направленная иммунокоррекция: проблемы и перспективы. Под ред. М.Т. Абидова (Приложение 3 к журналу «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины» за 2000 г.). М.: Изд-во РАМН, 2000. 104 с.

19. Schumann S., Kaiser A., Nicoletti F., Mangano K., Fagone P., van Wijk E., Yan Y., Schulz P., Ludescher B., Niedermaier M., von Wegerer J.,

Rauch P., Setz C., Schubert U., Brysch W. Immune-Modulating Drug MP1032 with SARS-CoV-2 Antiviral Activity In Vitro: A potential Multi-Target Approach for Prevention and Early Intervention Treatment of COVID-19 // International Journal of Molecular Sciences., 2020. 21(22). P. 8803.

20. Интернет-ресурс <https://www.bachpharma.com/science/>

21. Интернет-ресурс <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02908347>

22. Kohman R.A., Rhodes J.S. Neurogenesis, inflammation and behavior // Brain, Behavior, and Immunity., 2013. Vol. 27. P. 22-32.

23. Jenrow K.A., Brown S.L., Lapanowski K., Naei H., Kolozsvary A., Kim J.H., Selective inhibition of microglia-mediated neuroinflammation mitigates radiation-induced cognitive impairment // Radiat. Res., 2013. 179. P 549-556.

24. Shetty A.K., Attaluri S., Kodali M., Shuai B., Shetty G.A., Upadhya D., Hattiangady B., Madhu L.N., Upadhya R., Bates A., Rao X. Monosodium luminol reinstates redox homeostasis, improves cognition, mood and neurogenesis, and alleviates neuro- and systemic inflammation in a model of Gulf War Illness / Redox biology., 2020. 28. P. 1013-1089.

25. Jiang Y., Scofield V.L., Yan M., Qiang W., Liu N., Reid A.J., Lynn W.S., Wong P.K. Retrovirus-induced oxidative stress with neuroimmunodegeneration is suppressed by antioxidant treatment with a refined monosodium alpha-luminol (Galavit) // J Virol., 2006. 80(9). P. 4557-4569.

