

## МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ И БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ (ДИАЛОГ ЭКСПЕРТОВ)

XII Междисциплинарный международный конгресс «Manage Pain»  
(«Управляй болью»)

Симпозиум, организованный при поддержке «Олайнфарм» – одной из крупнейших фармацевтических компаний Прибалтики, был посвящен вопросам холинергической модуляции боли и нейропластичности, имеющей непосредственное отношение к проблеме хронической боли. Используя научные исследования последних лет в этой области, выступающие затронули темы, актуальные для современной клинической практики.



### Холинергическая модуляция боли: значение для клинической практики

**К**ак отметил профессор кафедры нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.С. Сеченова, д.м.н. Андрей Борисович ДАНИЛОВ, медицинское сообщество относительно недавно задалось вопросом, участвуют ли холинергическая система и ацетилхолин (АХ) в модуляции или регуляции восприятия боли и процессов воспаления. Как известно, холинергические проекционные нейроны – наиболее разветвленные из известных нервных клеток и достаточно широко представлены в мозге. Ученые обнаружили прямые проекции холинергических нейронов от ростровентрального отдела продолговатого мозга в пластинку III спинного мозга, что дает основания предполагать нисходящий контроль передачи ноцицептивных сигналов холинергическими нейронами ствола мозга [1]. Другими словами, в головном мозге наряду с нисходящими системами, такими как норадренергическая, серотонинергическая, опиоидергическая, существует и холинергическая система контроля боли. Повышение концентрации АХ в спинном мозге индуцирует обезболивание, а локальное снижение концентрации или активности АХ потенцирует ноцицепцию, вызывает гипералгезию и аллодинию.

Кроме того, АХ активно участвует в регуляции иммунитета и воспалительных процессов, влияя на выброс и синтез цитокинов, действуя на альфа-7 никотиновые ацетилхолиновые рецепторы в иммунных клетках [2, 3].

Блуждающий нерв является основным каналом связи между мозгом и периферией. Аfferентные (сенсорные) нейроны, находящиеся в узловых ганглиях и заканчивающиеся в ядре одиночного пути, обнаруживают изменения в периферических воспалительных и метаболических молекулах и передают эту информацию в мозг. Передача сигналов через эfferентные холинергические волокна, которые берут начало в дорсальном моторном ядре, играет важную роль в контроле воспаления и метаболических нарушений.

Роль холинергических механизмов в обезболивании подтверждена клинической практикой. Препараты с совершенно разными мишенями, такие как силденафил, мелатонин, клонидин, никотин, связаны с высвобождением АХ в спинном мозге. Совместное введение ингибиторов ацетилхолинэстеразы и морфина может усиливать опиоидную анальгезию. Антиноцицептивный эффект кофеина связан с холинергической неопиоидергической передачей. Назначение ингибитора ацетилхолинэстеразы не только улучшает когнитивные функции, но и приводит к регрессу боли в спине [4].

Агонисты 5-НТ4 оказывают обезболивающее действие, зависимое от АХ, что дает основания предполагать тесную взаимосвязь между триптаминергической и холинергической системами в мозге [1].

Из целого класса ингибиторов холинэстеразы выделяется препарат Нейромидин® – продукт фармацевтической компании «Олайнфарм». Это средство в отличие от аналогичных обладает действием

как на центральную, так и периферическую нервную систему. Нейромидин® оказывает непосредственное стимулирующее влияние на проведение импульса в нервно-мышечном синапсе и в центральной нервной системе вследствие блокады калиевых каналов возбудимой мембраны. Усиливает действие на гладкие мышцы не только ацетилхолина, но и адреналина, серотонина, гистамина и окситоцина. Влияет на все звенья передачи возбуждения в холинергических нейронах (рис. 1) [5, 6].

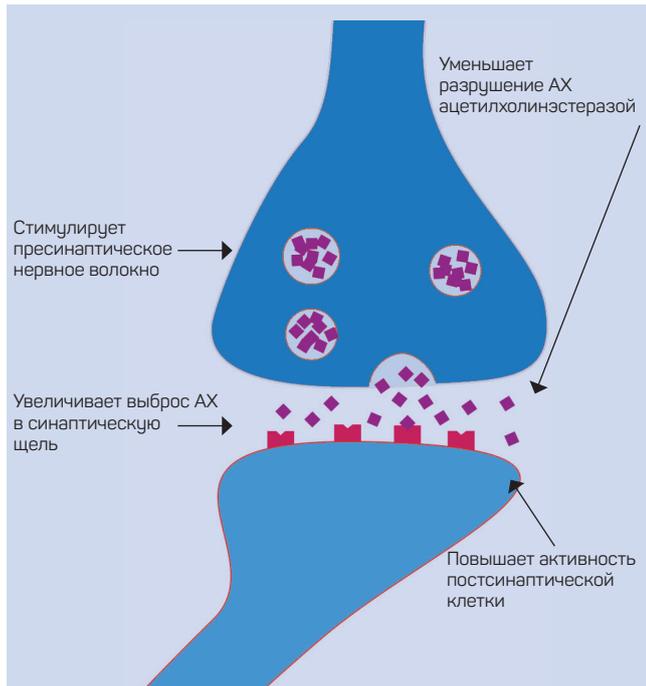
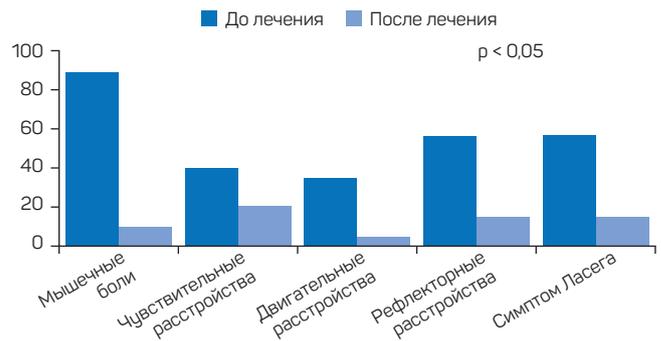


Рис. 1. Влияние препарата Нейромидин® на нервную систему

Клинические исследования показали, что применение препарата способствует регрессу боли. Так, у пациентов с мононейропатиями на фоне приема Нейромидина выявлено не только сокращение чувствительных расстройств, восстановление мышечной активности, повышение объема движений, но и уменьшение болевых ощущений [7].

У пациентов с поражением периферических нервов наблюдалось снижение болевого синдрома [8]. Тот же эффект замечен при применении препарата Нейромидин® в комплексном лечении радикулопатий [9], в лечении пациентов с диабетической полинейропатией [10], в терапии постгерпетической невралгии (рис. 2) [11].

Как известно, постковидный синдром часто проявляется когнитивными расстройствами, астенией и болевыми ощущениями. Исходя из этого, представляется целесообразным назначение Нейромидина при когнитивных нарушениях на фоне COVID-19, поскольку препарат является донатором ацетилхолина, необходимого для когнитивной функции.



**После приема Нейромидина:**

- ↑ СПИ по сенсорным волокнам в 1,6 раза
- ↑ СПИ по моторным волокнам в 1,3 раза
- ↑ произвольного сокращения мышц в 1,5 раза
- ↓ болевого синдрома
- ↓ чувствительных расстройств

СПИ – скорость проведения импульса.

Рис. 2. Динамика неврологических симптомов на фоне приема препарата Нейромидин®

**Из класса ингибиторов холинэстеразы выделяется препарат Нейромидин®, обладающий действием как на центральную, так и периферическую нервную систему**

Препарат стоит назначать и пациентам с нейропатическими болевыми синдромами, трудно поддающимися лечению. В реальной практике большинство пациентов не получают должного обезболивания, потому что механизмы нейропатической боли очень сложны и запутанны. Одним лекарством не попасть во все мишени, поэтому необходимы новые, альтернативные методы лечения, и оптимальным выбором представляется Нейромидин®. Учитывая, что этот препарат действует как в центральной, так и в периферической нервной системе, возможно использовать его и в терапии центральной нейропатической боли после инсульта или травмы.

Целесообразным представляется использование ингибиторов ацетилхолинэстеразы у пациентов с когнитивными расстройствами и мышечно-скелетным болевым синдромом, имеющих противопоказания к применению нестероидных противовоспалительных препаратов.

Нейромидин® известен как лекарственное средство, улучшающее нервно-мышечную передачу, эффективное при миастении, парезе кишечника. Однако исследования показали, что препарат также встраивается и в терапию боли и в определенных случаях может быть использован как анальгетик.



## Адаптивная нейропластичность как механизм реализации эффективных терапевтических стратегий

**П**о словам профессора кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова, д.м.н. Сергея Анатольевича ЖИВОЛУПОВА, когнитивные расстройства, возникающие у больного, так или иначе связаны с разрушением нейрональных сетей. За их слаженную работу отвечает нейропластичность, то есть механизм аллостатической адаптации структур нервной системы к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды [12].

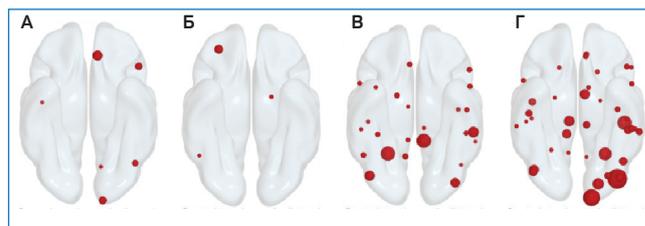
Согласно исследованию канадского физиолога Д.О. Хебба, продолжительная сенсорная депривация приводит к сумасшествию [13]. Иначе говоря, деятельность нашего мозга сильно зависит от интенсивности сенсорной афферентации: если ее нет, связи разрушаются и мозг перестает работать.

В начале 1980-х гг. было проведено исследование нейропластичности на примере огнестрельного ранения седалищного нерва кролика. Оказалось, что травма даже части нервных волокон приводит к значительным структурным изменениям на разных этажах центральной нервной системы, вплоть до коры головного мозга. Нервная система на любое происшествие (инсульт, черепно-мозговая травма и т.д.) реагирует всеми нейросетями [14].

Сегодня подобные исследования проводятся с помощью объемной магнитно-резонансной морфометрии. Было показано, что при правильном лечении плексопатии восстанавливается не только функция руки, но в первую очередь корковое представительство плеча в головном мозге [15]. По снимкам МРТ можно судить о склонности у больного к реорганизации синаптических сетей и к организации нейрональных сетей. Это дает основания строить прогноз о его восстановлении после острого нарушения мозгового кровообращения.

Такие хронические заболевания, как эпилепсия, связаны с нарушением внутренних защитных систем и, в частности, с малоадаптивной нейропластичностью. Исследования показали, что удаление у больного эпилептогенного очага не устраняет эпилептизацию: очаги повышенной активности распределяются по другим областям головного мозга (рис. 3) [16].

При травме головного мозга или остром нарушении мозгового кровообращения возникает огромное количество патофизиологических изменений, и все они связаны с перестройкой нейрональных сетей. В условиях патологии нейронные связи рассыпаются и коннекты «обедневают», становятся меньше в размерах [17].



ILAE – Международная лига против эпилепсии.

**Рис. 3.** Распределение очагов повышенной активности по другим областям головного мозга после удаления эпилептогенного очага: А, Б – более низкая патологическая нагрузка у пациентов с исходами ILAE 1 и ILAE 2, без рецидива; В – сохраняющееся множество аномальных узлов, ILAE 2, рецидив; Г – сохраняющееся множество аномальных узлов у пациента, у которого ни разу за 5 лет не прекратились приступы

В основе вторичных патофизиологических изменений лежит такой феномен, как диашиз. Это вызванное оксидантным стрессом нарушение функции нервных центров или скопления клеточных элементов, расположенных на отдалении от первичного основного очага поражения. Волна депрессии приводит к тому, что неделю спустя после острого нарушения мозгового кровообращения зона диашиза у пациента может быть больше зоны некроза в десять раз и более. Размер такой территории определяет, распадется нейрональная сеть или нет. Важно отметить, что эта зона не ограничивается пораженным полушарием головного мозга, а захватывает и контралатеральное полушарие. Там развивается зеркальный диашиз, который также может навредить восстановлению пациента.

Нейрогенез, в существование которого не верили еще четверть века назад, происходит в субвентрикулярной и субгранулярной зонах зубчатой извилины гиппокампа. Стресс, сильные антибактериальные препараты могут останавливать рост новых нейронов, которые играют определенную роль в процессе обучения, запоминания, а также восстановлении утраченных функций после травм головного мозга [18]. Во время депрессии гиппокамп производит меньше клеток, чем обычно, но антидепрессанты и антихолинэстеразные средства обращают этот процесс вспять, стимулируя выработку белков, помогающих нейронам расти. В некоторых случаях достаточно увеличить сенсорную афферентацию для уменьшения беспокойства и депрессии.

Для формирования новых синаптических связей между нейронами требуется их длительная стимуляция: чем активнее используется тот или иной участок тела

# ИСКУССТВО

## ВОССТАНАВЛИВАТЬ НЕЙРОННЫЕ СВЯЗИ



Реклама



### НЕЙРОМИДИН® ИПИДАКРИН

### ИНГИБИТОР ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

для восстановления повреждённых нейронных связей  
в центральной и периферической нервной системе<sup>1</sup>

**Нейромидин®. МНН:** Ипидакрин. **Регистрационный номер:** П N014238/01. **Лекарственная форма:** таблетки. **Фармакотерапевтическая группа:** ингибитор холинэстеразы. **Код АТХ:** N07AA. **Показания к применению:** Заболевания периферической нервной системы: моно- и полинейропатия, полирадикулопатия, миастения и миастенический синдром различной этиологии. Заболевания центральной нервной системы: бульбарные параличи и парезы; восстановительный период органических поражений центральной нервной системы, сопровождающихся двигательными и/или когнитивными нарушениями. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата, эпилепсия, экстрапирамидные заболевания с гиперкинезами, стенокардия и выраженная брадикардия, бронхиальная астма, механическая непроходимость кишечника или мочевыводящих путей, вестибулярные расстройства, язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, беременность (препарат повышает тонус матки) и период лактации. **С осторожностью:** при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, тиреотоксикозе, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, а также пациентам с обструктивными заболеваниями дыхательной системы в анамнезе или при острых заболеваниях дыхательных путей. С осторожностью принимать при лактазной недостаточности, непереносимости лактозы, синдроме мальабсорбции лактозы/изомальтозы, так как в состав препарата входит лактоза. **Особые указания.** Отсутствуют систематизированные данные о применении препарата Нейромидин у детей. На время лечения следует исключить алкоголь. Алкоголь усиливает побочные эффекты препарата. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Дозы и длительность лечения определяются индивидуально в зависимости от степени тяжести заболевания. Заболевания периферической нервной системы: моно- и полинейропатия, полирадикулопатия, миастения и миастенический синдром различной этиологии – 10–20 мг (0,5–1 таблетка) 1–3 раза в день. Курс лечения составляет от одного до двух месяцев. При необходимости курс лечения можно повторить несколько раз с перерывом между курсами в 1–2 месяца. Для предотвращения миастенических кризов, при тяжелых нарушениях нервно-мышечной проводимости кратковременно парентерально вводят 1–2 мл (15–30 мг) Нейромидин® 1,5% раствор для инъекций, затем лечение продолжают таблетками Нейромидин®, дозу можно увеличить до 20–40 мг (1–2 таблетки) 5 раз в день. Заболевания центральной нервной системы: бульбарные параличи и парезы, восстановительный период органических поражений центральной нервной системы (травматического, сосудистого и иного генеза), сопровождающиеся двигательными и/или когнитивными нарушениями – 10–20 мг (0,5–1 таблетка) 2–3 раза в день. Курс лечения от 2 до 6 месяцев. При необходимости курс лечения повторяют. Лечение и профилактика атонии кишечника: 20 мг (одна таблетка) 2–3 раза в день в течение 1–2 недель. Если очередная доза не была принята вовремя, то ее дополнительно не принимают. Максимальная суточная доза 200 мг. **Побочное действие:** вызванные возбуждения м-холинорецепторов: слюнотечение, усиленное потоотделение, сердцебиение, тошнота; диарея, желтуха, брадикардия, боль в эпигастрии, усиленное выделение секрета бронхов, бронхоспазм, судороги. Повышение тонуса матки. Кожные аллергические реакции. Редко, головокружения, головная боль, боль за грудной, рвота, общая слабость, сонливость, кожные реакции. **Передозировка:** симптомы: снижение аппетита, бронхоспазм, слезотечение, усиленное потоотделение, сужение зрачков, нистагм, усиление перистальтики желудочно-кишечного тракта, спонтанная дефекация и мочеиспускание, рвота, желтуха, брадикардия, нарушение внутрисердечной проводимости, аритмии, снижение артериального давления, беспокойство, тревога, возбуждение, чувство страха, атаксия, судороги, кома, нарушения речи, сонливость и общая слабость. Лечение: применяют симптоматическую терапию, используют м-холиноблокаторы: атропин, циклодол, метацин и др. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Нейромидин® усиливает седативный эффект в комбинации со средствами, угнетающими центральную нервную систему. Побочные эффекты усиливаются с ингибиторами холинэстеразы и м-холиномиметическими средствами. У больных с миастенией увеличивается риск развития холинергического криза, если применять Нейромидин® одновременно с другими холинергическими средствами. Возрастает риск развития брадикардии, если б-адреноблокаторы применялись до начала лечения препаратом Нейромидин®. Нейромидин® можно применять в комбинации с ноотропными препаратами. Ослабляет угнетающее действие на нервно-мышечную передачу и проведение возбуждения по периферическим нервам местных анестетиков, аминогликозидов, калия хлорида. **Влияние на способность управлять транспортными средствами:** во время лечения следует воздержаться от управления автомобилем, а также занятий потенциально опасными видами деятельности. **Срок годности:** 5 лет. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **СИП от 26.04.2020г. на основании ИМП от 28.09.2018 г.**

\*Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению.

1. Строчков И.А. и соавт. Активация холинергической иннервации в лечении заболеваний периферической и центральной нервной системы. Журнал неврологии и психиатрии. 2013. №6. с.91-98.

RUNEU0024 01.08.2020

СОЗДАНО OLAINFARM  
ПРОИЗВЕДЕНО В ЛАТВИИ

125212, г. Москва,  
Головинское ш., д. 5, корп. 1, эт. 2, пом. 2137А  
Тел./факс +7 499 551 51 10  
olainfarmrus@olainfarm.com, ru.olainfarm.com



Отсканируйте  
на смартфон  
и перейдите по ссылке



OlainFarm

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

человека, тем большую площадь занимает его корковое представительство, что в свою очередь коррелирует с улучшением функции.

Двигательная активность определяется как контралатеральным, так и ипсилатеральным полушарием. При монополушарном инсульте интактная гемисфера способна частично восстановить утраченные функции: для этого необходима дополнительная стимуляция зеркальных нейронов пораженной стороны при выполнении активных движений контралатеральной конечностью.

Функциональная реципрокная нейромышечная электростимуляция создает дополнительную стимуляцию адаптивной нейропластичности. Точно так же используется в практике зеркальная терапия, при которой больной работает здоровой конечностью, но возникает зрительный обман и включается пораженное полушарие [19].

Известно, что сонливость и пониженная мотивация к выздоровлению, а также препараты, обладающие седативными свойствами, ухудшают нейропластичность у больного.

В острейшем периоде инсульта необходимо назначение препаратов, уменьшающих зону некроза (антигипоксанты) и способных достоверно улучшить вероятность благоприятного исхода (антигипертензивные препараты). В последующем назначаются нейротропные препараты, увеличивающие нейропластический потенциал головного мозга и способные нивелировать неврологический дефицит. К таким препаратам относят Нейромидин®, который улучшает возбудимость нейрона и проводимость по его отросткам. Спектр нейрофизиологической активности и хорошая переносимость пациентами позволяют рекомендовать препарат к широкому использованию в клинической практике.

В заключение докладчик отметил, что стратегическими мишенями терапии заболеваний и травм нервной системы являются купирование дишиза и стимуляция адаптивной нейропластичности. Использование ингибиторов ацетилхолинэстеразы и ноотропных препаратов позволяет эффективно решать эту задачу.

## Литература

- Naser P.V., Kuner R. Molecular, cellular and circuit basis of cholinergic modulation of pain. *Neuroscience*. 2018; 387: 135–148.
- Cox M.A., Bassi C., Saunders M.E. et al. Beyond neurotransmission: acetylcholine in immunity and inflammation. *J. Intern. Med.* 2020; 287 (2): 120–133.
- Chang E.H., Chavan S.S., Pavlov V.A. Cholinergic control of inflammation, metabolic dysfunction, and cognitive impairment in obesity-associated disorders: mechanisms and novel therapeutic opportunities. *Front. Neurosci.* 2019; 13: 263.
- Eldufanu J., Blaisé G. The role of acetylcholinesterase inhibitors such as neostigmine and rivastigmine on chronic pain and cognitive function in aging: a review of recent clinical applications. *Alzheimer's Dement. Transl. Res. Clin. Interv.* 2019; 5: 175–183.
- Дамулин И.В., Живолупов С.А., Зайцев О.С. Нейромидин в клинической практике. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2016. 60 с.
- Живолупов С.А. Клиническое применение Нейромидина в вопросах и ответах. 2014.
- Авакян Г.Н., Авакян Г.Г. Клинико-электронейрографическое исследование эффективности ипсидакрина у пациентов с мононевропатиями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 115 (9): 17–22.
- Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Центральные механизмы терапевтической эффективности нейромидина в лечении травматических поражений периферических нервов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010; 110 (3): 25–30.
- Живолупов С.А. Инновации в дифференциальной диагностике и мониторинге терапии пояснично-крестцовых радикулопатий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014; (8): 25–31.
- Зиновьева О.Е., Строков И.А., Баринев А.Н. и др. Нейромидин в лечении диабетической полинейропатии. *Неврологический вестник*. 2007; 6: 52–55.
- Суслина З.А., Максимова М.Ю. Неврологические проявления опоясывающего герпеса. Пособие для врачей. М.: Практика, 2014. 72 с.
- Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Сыроежкин Ф.А. Современная концепция нейропластичности (теоретические аспекты и практическая значимость). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013; 113 (10): 102–108.
- Hebb D.O. *The organization of behavior: a neuropsychological theory*. 1949.
- Одинак М., Живолупов С. Заболевания и травмы периферической нервной системы. СПб.: СпецЛит, 2009. 367 с.
- Живолупов С.А., Гневышев Е.Н., Труфанов А.Г. и др. МР-морфометрия нейропластических изменений головного мозга при консервативной терапии травматической плечевой плексопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117 (1): 14–27.
- Sinha N., Wang Y., da Silva N.M. et al. Structural brain network abnormalities and the probability of seizure recurrence after epilepsy surgery. *Neurology*. 2021; 96 (5): e758–e771.
- Живолупов С.А., Вознюк И.А., Самарцев И.Н. Адаптивная нейропластичность, связанная с ишемическим повреждением головного мозга, и ее роль в восстановлении больных после инсульта: теоретические предпосылки эффективной нейрореабилитации. *Эффективная фармакотерапия*. 2020; 16 (31): 24–38.
- Mohle L., Mattei D., Heimesaat M.M. et al. Ly6C(hi) monocytes provide a link between antibiotic-induced changes in gut microbiota and adult hippocampal neurogenesis. *Cell Rep.* 2016; 15 (9): 1945–1956.
- Лукашевич В.А., Пономарев В.В., Тарасевич М.И., Живолупов С.А. Функциональная реципрокная нейромышечная электростимуляция в адаптивной кинезитерапии у постинсультных пациентов. *Наука и здравоохранение*. 2020; 22 (3): 80–88.