

DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-2-38-46

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА: КЛЮЧЕВЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ

В. А. Кутяков^{1, 2*}, Л. Б. Шадрин¹, Л. В. Труфанова¹,
В. Ю. Ендржеевская-Шурыгина¹, Г. Е. Герцог¹, А. Б. Салмина¹

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) применяются для купирования болевого синдрома при многочисленных патологических состояниях — головной, зубной, мышечной боли, а также для лечения воспалительных процессов и в качестве жаропонижающих препаратов. Противовоспалительный и анальгезирующий эффекты взаимосвязаны, при этом противовоспалительный эффект доминирует. Основным механизмом действия НПВС является ингибирование биосинтеза простагландинов (ПГ), участвующих в развитии воспаления и болевого синдрома. Влиянием на синтез ПГ обусловлен основной побочный эффект НПВС — ulcerогенное действие. В настоящее время поиск новых НПВС направлен на минимизацию нежелательных реакций при сохранении всех основных фармакологических эффектов. Целью обзора являлись: 1) оценка и анализ перечня применяющихся в РФ НПВС, механизм действия, показания к их применению, возможные нежелательные эффекты, молекулярные, клеточные и функциональные мишени действия НПВС, возможности и перспективы поиска новых безопасных средств, обладающих противовоспалительной активностью; 2) характеристика особенности реализации эффектов НПВС в центральной нервной системе.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства; фармакологические эффекты; циклооксигеназа (ЦОГ); токсичность; нежелательные реакции; нейропротекция.

ВВЕДЕНИЕ

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) широко используются в связи с их разнообразными эффектами: противовоспалительным, анальгетическим, жаропонижающим, дезагрегантным, являясь “золотым” стандартом при лечении болевого синдрома [1].

Регулярное применение НПВС в различных странах растет и изменяется в зависимости от демографических особенностей, ежегодно составляя около 70 млн рецептурного и более 30 млн безрецептурного (ОТС) отпуска [23].

В обзоре содержится описательное исследование литературных данных, опубликованных в российских и зарубежных периодических изданиях. При подготовке статьи авторы использовали открытые интернет-ресурсы: научная электронная библиотека (E-library), Science Direct, Scopus, PubMed.

Классификация НПВС

Предложено несколько вариантов классификации НПВС:

по выраженности противовоспалительной активности;

в зависимости от химической структуры; по селективности в отношении различных форм циклооксигеназы;

анатомо-терапевтическая-химическая классификация (АТС) (табл. 1).

Фармакокинетика

Все НПВС хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте, практически полностью (до 90 %) связываются с альбуминами плазмы крови, замещая при этом другие лекарственные средства. Ряд НПВС хорошо проникает в синовиальную жидкость суставов. Максимальная концентрация в крови достигается в течение 2 ч после приёма внутрь в таблетках, от 40 мин — при парентеральном введении. Объём распределения — низкий, составляет около 0,1 – 0,2 л/кг.

Метаболизм происходит, главным образом, при окислении и конъюгации в печени. Выделение через почки — менее 10 – 20 % введенной дозы препарата. Период полувыведения ($T_{1/2}$) для отдельных препаратов варьирует, составляя приблизительно 2 ч для ибупрофена, диклофенака и мефенаминовой кислоты, 4 ч для индометацина и до 15 ч для напроксена, около 70 ч — для теноксикама.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

Действие НПВС осуществляется через их ингибирующее влияние на циклооксигеназы (ЦОГ). Кроме того, НПВС влияют на экспрессию различных генов ЦОГ-независимым способом, что обеспечивает их различные фармакологические эффекты [11].

¹ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; * e-mail: rector@krasgmu.ru

² Красноярское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы, Россия, 660049, Красноярск, пр. Мира, 35; e-mail: sme@sme.krk.ru

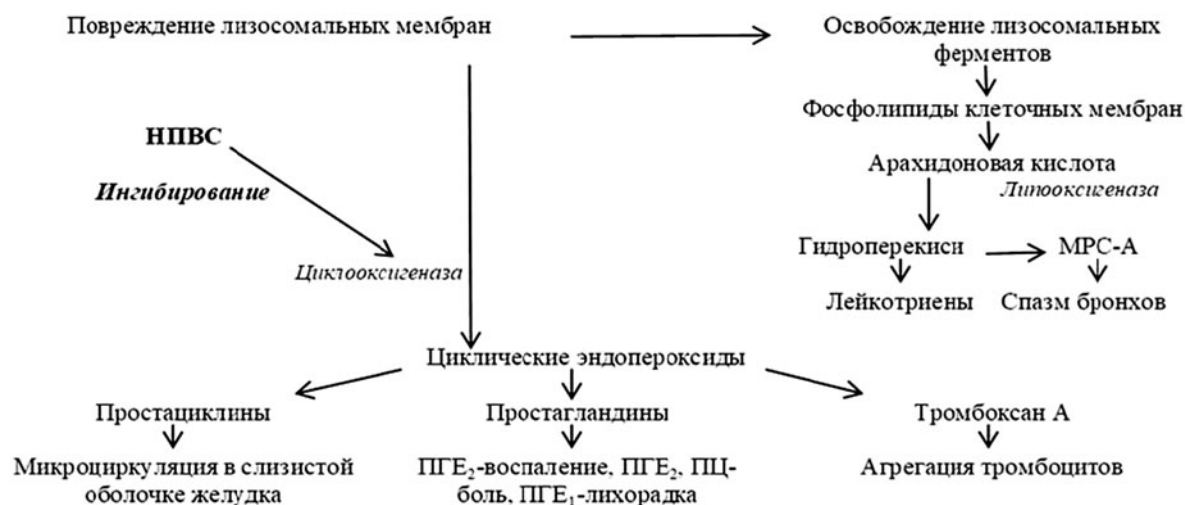


Рис. 1. Механизм действия НПВС:

ПГЕ — простагландины Е; ПЦ — простацклины; МРС-А — медленно реагирующая субстанция анафилаксии (по E. Auriel et al., 2014).

Механизм действия НПВС заключается в ингибировании синтеза простагландинов (ПГ), формирующих воспалительный процесс, синтезирующихся с участием ЦОГ. Различают 2 изоформы — ЦОГ-1 и ЦОГ-2, которые отличаются экспрессией в стимулированных (в очаге воспаления) условиях. Обе изоформы могут быть соответствующими молекулами-мишенями для НПВС [11]. Избирательность НПВС к разным изоформам ЦОГ оценивается соотношением степени ингибирования ЦОГ-1 к ЦОГ-2 [18]. Противовоспалительные, анальгезирующие и жаропонижающие свойства НПВС связаны с их способностью нарушать образование ПГ Е₂ и Е₁. Из арахидоновой кислоты под действием ЦОГ синтезируются циклические эндопероксиды, из нестабильных циклических эндопероксидов далее образуются простагландины Е₂, Е₁, другие ПГ и тромбоксан.

В целом, ингибирование ЦОГ определяет основные фармакологические эффекты НПВС (рис. 1).

НПВС обладают способностью подавлять окислительный стресс, продукцию провоспалительных цитокинов, регулируют апоптоз [11]. Для отдельных представителей НПВС существуют собственные особенности действия, например, нимесулид подавляет высвобождение фактора некроза опухоли α (ФНО- α),

снижая образование цитокинов, подавляет синтез интерлейкина-6 (ИЛ-6) и урокиназы, препятствуя разрушению хрящевой ткани [2]. Как показано исследованием С. Pereira-Leite, et al., неспецифическое действие НПВС на уровне мембраны может быть одним из механизмов их токсичности [52].

Т. Lynagh et al. показано взаимодействие НПВС с кислотно-чувствительными ионными каналами (ASICs) рецепторов для возбуждающих нейромедиаторов, причастных к боли и нейровоспалению. Описанные результаты показывают, что ибупрофен вызывает аллостерическое ингибирование ASIC1a посредством замедления процесса восстановления после инактивации канала. Ибупрофен ингибирует несколько подтипов ASICs, для ряда НПВС характерно преобладание селективности в отношении различных типов каналов ASIC. Учитывая роль НПВС в блокировании воспалительно-опосредованного повышения экспрессии ASIC в сенсорных нейронах, результаты исследования определяют возможные пути для создания малых молекул, действующих направленно на боль и воспаление [40].

Важной мишенью действия НПВС являются PPAR γ — рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом. Эти рецепторы, естественными лигандами ко-

Таблица 1. НПВС и противоревматические препараты (в соответствии с АТС лекарственных средств)

НПВС и противоревматические препараты (M01A)		
M01AA	Бутилпиразолидоны	Фенилбутазон
M01AB	Производные уксусной кислоты и родственные соединения	Индометацин. Толметин. Диклофенак. Кеторолак. Ацеклофенак
M01AC	Оксикамы	Пироксикам. Теноксикам. Лорноксикам. Мелоксикам
M01AE	Производные пропионовой кислоты	Ибупрофен. Напроксен. Кетопрофен. Флурбипрофен
M01AG	Фенаматы	Мефенамовая кислота
M01AH	Коксиды	Целекоксиб. Валдекоксиб. Парекоксиб. Эторикоксиб
M01AX	Прочие нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты	Глюкозамин

торых являются некоторые жирные кислоты, регулируют самые разнообразные процессы, в частности, липидный и энергетический обмен, чувствительность к инсулину, воспаление. НПВС проявляют свойства агонистов PPAR γ [54], что может дополнительно объяснять широкий спектр эффектов этих препаратов (в том числе адипогенную активность).

МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧНОСТИ НПВС

Экспериментальное токсикологическое изучение *in vivo* является одним из наиболее достоверных источников информации о потенциальных токсических эффектах лекарственных средств. Экспресс-методом *in vitro* с использованием сперматозоидов быка определена степень убывания цитотоксического действия ряда лекарственных средств, в том числе НПВС [3]:

метамизол-натрия > дифенгидрамин > ацетилсалициловая кислота > ибупрофен.

Несмотря на то, что методы *in vitro* не являются полноценной альтернативой изучению токсичности *in vivo* при оценке безопасности препаратов, их применение в этих целях представляется весьма целесообразным и рациональным [3].

Под воздействием нимесулида зафиксированы угнетение функций ЦНС, ингибирование в печени ферментов цитохрома P450 и ферментов, содержащих тиоловые группы. Молекулярный механизм, лежащий в основе гепатотоксичности нимесулида, еще предстоит выяснить [14].

Эффект НПВС при передозировке проявляется, главным образом, чрезмерным подавлением ЦОГ-1 и последующим уменьшением синтеза ПГ. Метаболический ацидоз, наблюдаемый при отравлении некоторыми НПВС, связан не с ингибированием ЦОГ, а с накоплением кислых метаболитов, предположительно, за счет потери бикарбоната почками, т.е. развития почечного канальцевого ацидоза. Как при терапевтическом использовании, так и при острой передозировке преимущественно поражаются почки и центральная нервная система, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) — ухудшается заживление предшествующих язв [58].

НПВС ингибируют клеточную пролиферацию и индуцируют апоптоз, что считается важным механизмом их противоопухолевой активности и профилактики канцерогенеза. Проведенным исследованием обнаружено, что действие ацетилсалициловой кислоты (АСК) на клеточную линию Neuro2a мышей нарушало функции протеасом и митохондрий в клетках нейробластомы, снижало протеасомальную активность, что коррелировало с влиянием препарата на гибель клеток, увеличивало период полураспада усиленного зеленого флуоресцентного белка (p1EGFP), а также различных внутриклеточных белков: вызывающих апоптоз (Bax); ингибирующих гидролиз АТФ (I); ингибиторных (I κ B- α); транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл (p53); ингибитор циклин-зависимой киназы (p27^{kip1}). АСК-индуцированное про-

теасомное нарушение может быть ответственно, по крайней мере, частично за подавление активности фактора транскрипции NF- κ B и роста аксонов нейронов. Показано, что введение АСК в клеточную культуру в концентрации 1–5 мМ вызывало изменения в митохондриальных мембранах, выделение цитохрома С из митохондрий клеток нейробластомы и активацию каспазы-9 и -3, что может быть объяснено протеасомной дисфункцией [8].

АСК подавляет пролиферацию и индуцирует апоптоз и аутофагию опухолевых клеток колоректального рака, но точный механизм этого процесса не ясен. Показано, что АСК индуцирует апоптоз и аутофагию опухолевых клеток при раке толстой кишки, но аутофагическая деградация была заблокирована через АСК-опосредованное активатором аутофагии (Beclin-1) ацетилирование [57]. Данные выводы указывают на двойную роль АСК при аутофагии, продемонстрирован новый механизм, с помощью которого Beclin-1 ацетилирование снижает противоопухолевый эффект АСК в этих клетках [57].

При применении НПВС зафиксировано множество нежелательных явлений, профилактика которых является одной из важных проблем клинической практики [1]. У некоторых пациентов регистрируют судороги, метаболический ацидоз, кому, острую почечную недостаточность. Серьезность указанным проявлениям во многом придает отсутствие специфических антагонистов при передозировке НПВС. Отчеты Национальной информационной токсикологической службы Великобритании содержат сведения о токсичности мевенамовой кислоты для ЦНС, проявляющейся в развитии судорог [32]. Е. А. Коçкара, et al. зафиксировали статистически значимое снижение уровня холестерина, общего билирубина, общего белка, мочевины, глобулина, мочевины крови, фосфора и кальция у крыс после воздействия целекоксиба. Предполагается, что целекоксиб в высоких дозах может вызвать изменения в печени и почках, а также указанных биохимических параметров [34].

При назначении пациентам НПВС следует учитывать риск развития нежелательных эффектов, особенно у лиц старческого возраста [4]. Получены данные, подтверждающие представление о том, что НПВС оказывают прямое отрицательное влияние на восстановление мышц после острого повреждения и, таким образом, усиливают беспокойство по поводу безопасности применения НПВС у детей и взрослых, у лиц с прогрессирующей потерей мышечной массы [19].

Токсичность для ЖКТ

Основное негативное свойство всех НПВС, исключая коксибы, — высокий уровень нежелательных реакций со стороны ЖКТ [21].

У 30–40 % больных, получающих НПВС, отмечены диспепсические расстройства, 10–20 % — эрозии и язвы желудка, 2–5 % — кровотечения и перфорации.

Установлено, что гепатобилиарная доставка глюко-нидов НПВС в тощую/подвздошную кишку с последующим селективным высвобождением агликонов бактериальной β -глюкуронидазой является основным фактором, определяющим НПВС-энтеропатию. Таким образом, бактериальная β -глюкуронидаза может стать мишенью для борьбы с НПВС-индуцированной энтеропатией [17].

Исследование D. C. Montrose, et al. показало способность определенных ингибиторов ЦОГ вызывать серьезные повреждения ЖКТ у мышей без цитозольной фосфолипазы A_2 (сPLA₂). Показано, что при отсутствии сPLA₂ клетки кишечника восприимчивы к НПВС, что может приводить к сепсису с острой летальностью [45].

Нефротоксичность

Нефротоксичность считают второй по значимости группой побочных эффектов НПВС. Осложнения, связанные с нарушением функции почек, отмечаются у 1–4 % больных, регулярно принимающих НПВС. Рассматриваются 2 основных механизма негативного действия НПВС на почки.

1. Блокируя синтез ПГ E_2 и простаглицлинов, НПВС вызывают сужение сосудов в почках и уменьшение почечного кровотока [35]. Наиболее выражен этот побочный эффект у индометацина, фенилбутазона, бутадиона, АСК.

2. Описано прямое действие НПВС на паренхиму почек, спровоцировавший интерстициальный нефрит (“анальгетическую нефропатию”). Наиболее выражен данный эффект у бутадиона, метамизола-натрия, индометацина, ибупрофена [33].

Риски для сердечно-сосудистой системы

Острые нарушения системы кровообращения отмечены у 1–2 % пациентов в течение 6–12 мес непрерывно принимающих НПВС в высоких дозах. Метаанализ 50 рандомизированных исследований показал, что прием НПВС может вызвать повышение артериального давления до 5 мм рт. ст. (наиболее выраженным прогипертензивным потенциалом обладал рофеноксид). Длительное использование других НПВС (как селективных, так и неселективных ингибиторов ЦОГ) не ассоциировалось с увеличением частоты развития артериальной гипертензии [21].

Гематоксичность

НПВС замедляют агрегацию тромбоцитов, оказывая умеренный антикоагулянтный эффект, увеличивая протромбиновый индекс [21]. В отчетах о нежелательных реакциях, вызванных приемом некоторых препаратов (в частности, метамизола, диклофенака), частота нейтропении или агранулоцитоза, связанных с воздействием препаратов, колеблется от 1,6 до 15,4 случаев на 1 млн населения в год [22], в связи с чем применение метамизола резко ограничено или вообще запрещено более чем в 30 странах.

Гепатотоксичность

A. R. Maiuri, et al. отмечено гепатотоксическое действие диклофенака, сулиндака, которое развивается по

различным механизмам, являясь одной из самых частых причин идиосинкратической лекарственной травмы печени в результате синергии препарата/цитокина с участием каспаз и митоген-активированных протеинкиназ. Повышение уровня трансаминаз в крови (в исследовании CLASS, при применении в течение 6 мес диклофенака в дозе 150 мг/сутки) отмечалось у 1,8–3,2 % больных [42].

Реакции гиперчувствительности (аллергия)

Многообразные проявления со стороны кожи и слизистых оболочек составляют до 15 % всех нежелательных реакций на НПВС и проявляются в виде зудящей сыпи, фотосенсибилизации либо крапивницы, сопровождающейся отеком. К более тяжелым кожным проявлениям относятся полиморфная эритема, пигментная фиксированная эритема, синдром Стивенса — Джонсона [21].

Бронхоспазм

Бронхоспазм может развиваться у больных бронхиальной астмой, чаще всего при приеме АСК (так называемая “аспириновая” астма, встречающаяся в 20 % случаев при ее использовании). Среди причин, его вызывающих, могут быть аллергические механизмы, торможение синтеза простагландина E_2 , а также образование лейкотриенов (ЛТ- C_4 , D_4 , E_4), вызывающих бронхоспазм [21].

Влияние НПВС на фертильность

Сообщается о редких случаях воздействия НПВС на репродуктивную функцию женщин, но их истинная частота может быть занижена. Среди лиц, принимавших диклофенак, напроксен и эторикоксиб, показатель овуляции составил соответственно 6,3, 25 и 27,3 %, тогда как в плацебо-группе овуляция была зафиксирована у 100 % пациенток. Женщинам, планирующим беременность, следует прекратить прием НПВС в связи с риском нарушения овуляции [48].

Течение беременности и замедление родовой деятельности

Данный эффект связан с тем, что ПГ стимулируют миометрий. НПВС и аспирин могут влиять на фертильность и повышать риск раннего прерывания беременности. В качестве лекарственного средства выбора при беременности считается парацетамол. Большинство исследователей рекомендуют применять НПВС в период беременности лишь в том случае, если лечебный эффект превзойдет риск применения [16].

Нарушение катаболизма хрящевой ткани

Срачивание костей начинается сразу после перелома с образованием гематомы и иницированием воспалительной фазы. Воспалительные медиаторы и цитокины стимулируют производство простагландинов. Простагландин E_2 является наиболее распространенным простагландином, продуцируемым остеобластами. Он стимулирует остеобласты и увеличивает образование костей, стимулирует резорбцию кости. Следовательно, НПВС и ингибиторы ЦОГ-2 непосредственно влияют на путь заживления костей ингибированием ЦОГ-2, что предотвращает образование простагланди-

нов и уменьшает дифференцировку и активацию остеобластов и остеокластов на ранних стадиях заживления костей. Все НПВС можно условно подразделить в зависимости от их влияния на синтез компонентов матрикса хряща *in vitro* на группы: ингибирующие (индометацин, напроксен, ибупрофен), нейтральные (пироксикам) и стимулирующие (ацеклофенак). Необходимы клинические испытания для окончательных выводов о влиянии НПВС и ингибиторов ЦОГ-2 на заживление тканей [20].

Генотоксический и гонадотропный эффекты

Данные D. M. Kristensen, et al. свидетельствуют о том, что ибупрофен при его уровне в плазме крови здоровых испытуемых от 25 до 35 мкг/мл (максимум — 100 мкг/мл) изменяет эндокринную систему мужчин за счет выборочного подавления высвобождения тестостерона, тем самым вызывая компенсированный гипогонадизм. При этом гипофиз выделяет больше лютеинизирующего гормона (через 2 недели увеличился на 23 %, а через 44 дня — на 33 %) [36].

Диклофенак не проявлял генотоксичности и не изменял уровень тестостерона и эстрадиола у рыб [27].

Эффекты НПВС в центральной нервной системе

НПВС обладают способностью проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и изменять церебральную гемодинамику. Проницаемость НПВС через ГЭБ *in vitro* хорошо соотносится с данными о проницаемости через ГЭБ, полученными *in vivo*. Тесная корреляционная зависимость была обнаружена при исследовании транспорта НПВС в клеточных слоях эндотелия человека линий РВМЕС/С1-2 и ЕСV304 [47]. Связывание с белками плазмы ограничивает проникновение НПВС через ГЭБ за счет уменьшения их свободной фракции в крови [50].

Побочные эффекты чаще наблюдаются при использовании НПВС, способных хорошо проникать через ГЭБ (до 10 % случаев). Основные проявления — головокружение, головные боли, утомляемость и расстройства сна. После длительного приема ибупрофена отмечено развитие неврита зрительного нерва. В отдельных случаях после приема индометацина отмечались галлюцинации, спутанность сознания. Возможно транзиторное снижение остроты слуха при приеме АСК, индометацина, ибупрофена и препаратов группы пиразолона. После употребления нескольких препаратов описано развитие асептического менингита: отмечается высокая корреляция заболевания с приемом ибупрофена, невысокая — с приемом напроксена, диклофенака, рофекоксиба, слабая — с приемом кетопрофена, салицилатов, пироксикама, целекоксиба [24].

Описан случай снижения когнитивных функций, характерных для болезни Альцгеймера, при лечении артрита НПВС [43].

В последнее время исследования сосредоточились на терапевтических эффектах НПВС, проявляющихся при болезни Альцгеймера (БА), болезни Паркинсона (БП), болезни Хантингтона и рассеянном склерозе. При исследовании нейропротективного действия ме-

фенамовой кислоты и напроксена на D-серин-индуцированный окислительный стресс в головном мозге крыс установлено, что используемые НПВС значительно сократили выработку активных форм кислорода, продуктов перекисного окисления липидов. Продемонстрирован прямой антиоксидантный эффект мефенамовой кислоты и напроксена *in vitro*, которые могут служить компонентами новой стратегии нейропротекции *in vivo* [10].

Однако была отмечена возможность усиления риска развития васкулярной патологии при лечении пациентов напроксеном [5] и, хотя большинство исследователей не обнаружили повышенного риска развития инсульта при назначении неселективных ингибиторов ЦОГ, в одном исследовании показано, что прием диклофенака может существенно увеличить риск ишемического инсульта [9].

Хотя данные первоначальных исследований предполагали связь с ишемией коронарных артерий, надежного доказательства корреляции между приемом НПВС и инсультами не получено [50].

Разработка методов лечения острых нейродегенеративных заболеваний (инсульт и травма головного мозга) направлена на максимально быстрое восстановление кровотока в ишемизированных областях и защиту нейронов от цитотоксических событий. Продемонстрировано, что на разных моделях *in vivo* острых нейродегенеративных расстройств эноксапарин уменьшает отек мозга, размер пораженной области и улучшает восстановление моторных и когнитивных функций [56].

Вместе с тем в рандомизированном, плацебо-контролируемом, многоцентровом исследовании эффективности НПВС по предотвращению, задержке начала БА, а также ослаблению когнитивных расстройств, связанных со старением, препараты целекоксиб и напроксен показали относительную целесообразность их назначения [44]. Таким образом, до сих пор спорным остается вопрос, насколько НПВС могут вмешиваться в прогрессирование так называемого сосудистого компонента патогенеза БА [37]. В целом, остается неясным, какими должны быть дозы и продолжительность применения препаратов и соотношение риска к пользе [32].

Известно, что БА характеризуется нарушением клиренса и аккумуляцией β -амилоида (А β) в головном мозге, что сопровождается развитием нейровоспаления. Эпидемиологические исследования показали, что НПВС могут затормозить этот деструктивный процесс, если они будут назначаться задолго до появления клинических признаков заболевания. Длительное применение ибупрофена показало перспективность этого назначения [46].

S. Mandrekar-Colucci и G. E. Landreth установили значимую корреляцию между воспалением и развитием нейродегенерации. Степень воспаления демонстрируется наличием активированной микроглии в мозге и повышенным уровнем провоспалительных медиаторов в ЦНС. Эти воспалительные изменения

обычно считаются вторичными, однако неясно, являются ли они полезными или способствуют дегенеративному процессу [41, 55]. С учетом данных о супрессивном эффекте НПВС в отношении нейродегенеративных изменений при БА логично предположить, что частично этот эффект может быть обусловлен их способностью подавлять реактивный глиоз. Более того, с учетом роли ЦОГ в астроглия-опосредованной регуляции сосудистого тонуса [30] становится очевидным, что влияние НПВС на активность ЦОГ является ключевым механизмом реализации нейропротективного эффекта этой группы препаратов.

Системное воспаление приводит к метаболическим и поведенческим изменениям (увеличение продукции интерлейкинов ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО- α , а также ПГ E₂ в сыворотке и мозге), в значительной степени опосредованным цитокинами. В результате исследования механизмов, лежащих в основе иммуно-мозговой коммуникации после системного воспаления с использованием различных противовоспалительных средств, отмечено разнонаправленное действие селективных и неселективных ингибиторов ЦОГ на уровень ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО- α , мРНК, что может иметь последствия для разработки новых терапевтических стратегий лечения и профилактики неврологических заболеваний с воспалительным компонентом [59].

Уровни экспрессии ЦОГ-1 и ЦОГ-2 изменяются на разных стадиях БА, что свидетельствует об активном участии ферментов в развитии этой патологии [61]. Для ранней стадии, когда наблюдаются низкий уровень β -амилоида и незначительное количество нейрофибрилярных образований коры головного мозга, характерно увеличение активности ЦОГ-2 в нейронах. Экспрессия ЦОГ-1 в основном повышена в клетках микроглии, которые ассоциируются с фибриллярными отложениями β -амилоида. Это является свидетельством того, что при БА ЦОГ-1 и ЦОГ-2 участвуют соответственно в воспалительных и регенераторных процессах в мозге [29].

НПВС, ингибирующие ЦОГ-1 и ЦОГ-2, снижают риск развития БА в группах стареющих животных. В мозге ЦОГ-2 индуцируется в нейронах в ответ на возбуждающую синаптическую активность, а в глиальных клетках — в ответ на воспаление. При моделировании предотвращения дефицита памяти с помощью ибупрофена обнаружено, что препарат обладает подобной активностью, не производя никаких значимых изменений в накоплении β -амилоида или воспалении глиальных клеток. Ибупрофен модулировал экспрессию нейромедиаторов в области гиппокампа, обеспечивая пластичность нейронов и повышение уровней норадреналина и дофамина. Ген, наиболее сильно подавляемый ибупрофеном, представлял собой триптофановую 2,3-диоксигеназу (TDO2), кодирующую фермент, участвующий в превращении триптофана в кинуренин. Экспрессия TDO2 была увеличена за счет нейрональной активности ЦОГ-2, а избыточная экс-

прессия TDO2 приводила к развитию поведенческих дефицитов. Более того, фармакологическое ингибирование TDO2 предотвращало поведенческие дефициты у мышей линии APPSwe-PS1 Δ E9. В совокупности эти данные демонстрируют широкие эффекты ингибирования ЦОГ, противодействующих нейротоксическим эффектам раннего накопления β -амилоида [61].

Наличие несогласующихся между собой данных разных исследований побудило G. M. Pasinetti предложить несколько вероятных механизмов нейропротективного действия НПВС при БА, однако еще предстоит выяснить, насколько эти соединения проявляют терапевтическую активность [51].

Признание воспаления как общего механизма формирования нейродегенеративных изменений привлекает исследователей к использованию НПВС, нейропротективные свойства которых были доказаны в ряде экспериментов, однако их эффективность при заболеваниях головного мозга человека остается спорной. Выяснение разнообразия эффектов НПВС, а также многогранной роли воспаления и активации микроглии в заболеваниях мозга поможет заполнить пробел между экспериментальными и клиническими результатами, достигнуть успехов в лечении этих заболеваний [7].

Другой мишенью действия НПВС при нейровоспалении могут быть рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR- γ), в отношении которых НПВС проявляют себя как агонисты.

PPAR- γ экспрессируется в первичных культурах микроглии крыс, основной популяции резидентных макрофагов мозга, его лиганд-зависимая активация приводит к подавлению нескольких микроглиальных функций. Отмечены агонистические свойства индометацина и ибупрофена по отношению к PPAR- γ . Предполагают, что активация PPAR- γ потенцирует способность этих НПВС задерживать прогрессирование БА [12].

Показано, что в первичных микроглиальных культурах, в дополнение к ожидаемому ингибированию синтеза ПГ, производное флурбипрофена NCX 2216 активировало PPAR- γ . Длительное воздействие NCX 2216 (16 ч) на микроглиальную культуру препятствовало дальнейшей активации рецептора специфическими агонистами. Динамическая регуляция функционального состояния микроглии, активированной NCX 2216, помогает объяснить последние результаты моделирования БА на животных и может предложить новые возможности для лечения нейродегенеративных заболеваний [13].

В исследовании [25] оценивали экспрессию PPAR- α , ядерного рецептора RXR α , и микроРНК miR-21 у пациентов с БП по сравнению с контрольной группой. Установлено, что сочетание докозагексаеновой кислоты (DHA) и АСК смогло значительно улучшить экспрессию белка PSD-95, нейротрофических факторов BDNF и GDNF при повышении гетеродиме-

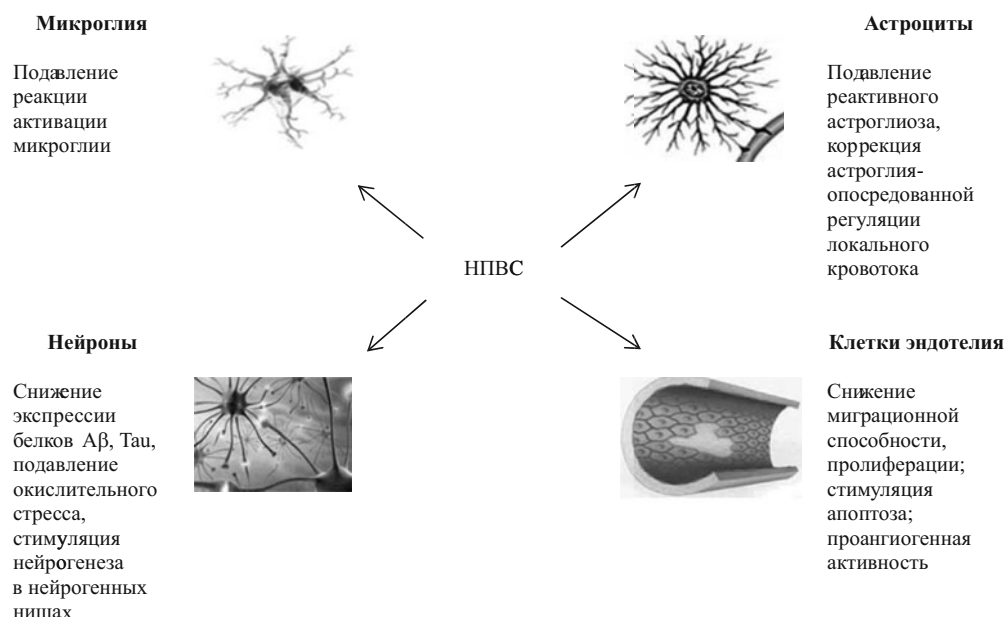


Рис. 2. Клетки-мишени НПВС в головном мозге (A. Leo, et al., 2007).

ризации PPAR- α и RXR α , что может являться новым подходом к лечению БП.

Когнитивные нарушения у пациентов с БА и животных с экспериментальной А β -патологией могут быть скорректированы с помощью агонистов PPAR- γ (пиоглитазон). Ранее продемонстрировано, что на модели животных Tg2576 (мыши БА) обработка росиглитазоном (RSG) позволила снизить когнитивные дефициты и уменьшить aberrантную активность нейронов гранул зубчатой извилины (DG), области, критической для формирования памяти [31].

Ранее при оценке эффективности и безопасности агонистов PPAR- γ в лечении БА и амнестических легких когнитивных нарушений продромальной стадии БА получены недостаточные доказательства эффективности использования росиглитазона с целью улучшения когнитивных функций. Тем не менее применение пиоглитазона кажется многообещающим, особенно для пациентов с коморбидным диабетом, однако необходимы дополнительные клинические исследования с большим объемом выборки. При этом отмечена хорошая переносимость агонистов PPAR- γ пациентами [38].

Для изучения взаимосвязи противовоспалительного свойства ибупрофена с его антиамилоидогенной ак-

тивностью проведено исследование на мышах 5xFAD с моделью БА, устойчивой к модуляции γ -секретазы. Применение ибупрофена в течение 3 мес привело к снижению системной воспалительной реакции. Неизменная β -амилоидная нагрузка, повышение уровня растворимого А β 42 и ухудшение некоторых поведенческих параметров поднимают вопрос о пользе подавления воспаления нестероидным противовоспалительным препаратом при профилактике и лечении БА [28].

НПВС могут оказывать позитивное действие при других нейродегенеративных заболеваниях с воспалительным компонентом, что объясняется коморбидностью этих болезней [39]. Терапевтический потенциал этих препаратов при хронической нейродегенерации продемонстрирован на рис. 2.

До настоящего времени остается открытым вопрос о целесообразности применения НПВС при БП. Хотя некоторые исследования показали, что регулярное применение НПВС оказывает протективное действие при БП, другие исследования не смогли подтвердить наличие значимой связи. Мета-анализ, проведенный Gagne и Power, показал, что использование НПВС, не содержащих АСК, снижает риск возникновения БП на 15 %, в то время как использование АСК не оказывало никакого эффекта; в другом мета-анализе не было обнаружено какого-либо протективного эффекта НПВС в отношении БП [26, 11].

Возможные молекулярные и функциональные мишени НПВС в клетках головного мозга представлены в табл. 2.

При исследовании снижения различных стресс-индуцированных расстройств памяти воздействием НПВС показано их значительное влияние на снижение уровня кортикостерона в плазме и увеличение дофамина и серотонина. Это исследование продемонстри-

Таблица 2. Возможные молекулярные и функциональные мишени НПВС в клетках головного мозга

Молекулярные мишени	Модулируемые процессы
Peroxisome proliferator-activated receptors	Нейровоспаление, окислительный стресс, апоптоз
Сигнальные G-белки (Rho-GTPases)	Нейрогенез, миграция клеток глии
ЦОГ	Активность микроглии, глиоцеллюлярный контроль

рвало терапевтический потенциал НПВС для коррекции стресс-индуцированных нарушений функций памяти и связанных с ними гормональных и нейрохимических изменений в головном мозге крыс [53].

При нейродегенерации, цереброваскулярной патологии и стресс-индуцированных расстройствах когнитивных функций позитивный эффект НПВС может быть связан и с влиянием этих препаратов на процессы нейрогенеза: НПВС стимулируют нейрогенез в гиппокампальной нейрогенной нише, снижают проявления нейровоспаления, препятствующего эффективному нейрогенезу [6].

Не менее интересной является возможность влияния НПВС на патологический ангиогенез, так как известно, например, что прогрессирование нейродегенерации альцгеймеровского типа сопровождается гипертансией с формированием микрососудов с повышенной проницаемостью [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НПВС — одни из самых часто применяемых лекарственных препаратов в мире. Это обусловлено широким диапазоном их фармакологического действия, доступностью (часть относится к безрецептурному отпуску). Наряду с этим, НПВС проявляют множество нежелательных эффектов, которые необходимо учитывать при выборе препаратов.

НПВС также могут оказывать позитивное действие при различных нейродегенеративных заболеваниях с воспалительным компонентом, при этом влияние препаратов на активность ЦОГ является ключевым механизмом реализации нейропротективного эффекта этой группы лекарственных средств. Углубленные исследования механизмов действия НПВС помогут выявить новые терапевтические возможности для лечения нейродегенеративных заболеваний.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ РФ (НШ-6240.2018.7).

ЛИТЕРАТУРА

1. В. В. Бадюкин, *Рус. мед. ж.*, № 6, 1772 – 1776 (2016).
2. П. Р. Камчатнов, Б. В. Радыш, А. В. Кутенев, А. Ю. Казаков, *Рус. мед. ж.*, *Неврология. Психиатрия*, **17**(20), 1341 – 1344 (2009).
3. И. Н. Немкова, *Токсикол. вестник*, № 5, 13 – 16 (2013).
4. И. Г. Пахомова, *Ж. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*, № 11, 169 – 173 (2016).
5. ADAPT Research Group (2006).
6. М. А. Ajmone-Cat, E. Sacci, L. Minghetti, *Cur. Pharm. Des.*, **14**(14), 1435 – 1442 (2008).
7. М. А. Ajmone-Cat, A. Bernardo, A. Greco, L. Minghetti, *Pharmaceuticals (Basel)*, **3**(6), 1949 – 1964 (2010).
8. А. Amanullah, А. Upadhyay, D. Chhangani, et al., *J. Cell Biochem.*, **118**(5), 1014 – 1027 (2017).
9. F. Andersohn, R. Schade, S. Suissa, E. Garbe, *Stroke*, № 37, 1725 – 1730 (2006).
10. G. Armagan, L. Kanit, A. Yalcin, *Drug Chem. Tox.*, **35**(4), 393 – 398 (2012).
11. E. Auriel, K. Regev, A. D. Korczyn, *Handbook Clin. Neurol.*, № 119, 577 – 584 (2014).
12. A. Bernardo, M. A. Ajmone-Cat, L. Gasparini, et al., *J. Neurochem.*, **92**(4), 895 – 903 (2005).
13. A. Bernardo, L. Gasparini, E. Ongini, L. Minghetti, *Neurobiol. Dis.*, **22**(1), 25 – 32 (2006).
14. F. Bessone, L. Colombato, E. Fassio, et al., *Antiinflamm. Antiallergy Agents Med. Chem.*, **9**(4), 355 – 365 (2010).
15. K. E. Biron, D. L. Dickstein, R. Gopaul, W. A. Jefferies, *PLoS One*, **6**(8), e23789 (2011).
16. M. Bloor, M. Paech, *Anesthesia Analgesia*, **116**(5), 1063 – 1075 (2013).
17. U. A. Boelsterli, M. R. Redinbo, K. S. Saitta, *Toxicol. Sci.*, **131**(2), 654 – 667 (2013).
18. A. Bruno, S. Tacconelli, P. Patrignani, *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, **114**(1), 56 – 63 (2014).
19. A. E. Bryant, M. J. Aldape, C. R. Bayer, et al., *PLoS ONE*, **12**(2), e0172486 (2017).
20. M. R. Chen, J. L. Drago, *Knee. Surg. Sports. Traumatol. Arthrosc.*, № 21, 540 – 549 (2013).
21. Clinical Resource, Managing NSAID Risks. Pharmacist's Letter / Prescriber's Letter, (2017).
22. B. R. Curtis, *Immunohematology*, **30**(2), 95 – 101 (2014).
23. J. S. Davis, H. Y. Lee, J. Kim, et al., *Open Heart*, № 4, e000550 (2017).
24. A. I. Frank-Briggs, O. J. Oluwatade, *Niger J. Paed.*, **41**(2), 138 – 140 (2014).
25. Y. Fu, J. Zhen, Z. Lu, *DNA Cell Biol.*, **36**(6), 482 – 489 (2017).
26. J. J. Gagne, M. C. Power, *Neurology*, № 74, 995 – 1002 (2010).
27. I. C. Guiloski, L. D. S. Piancini, A. C. Dagostim, et al., *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, № 139, 291 – 300 (2017).
28. Hillmann, S. Hahn, S. Schilling, et al., *Neurobiol. Aging*, **33**(4), 833.e39 – 50 (2012).
29. J. J. Hoozemans, J. M. Rozemuller, E. S. van Haastert, et al., *Cur. Pharm. Des.*, **14**(14), 1419 – 1427 (2008).
30. C. Howarth, *Front Neurosci.*, № 8, 103 (2014).
31. W. J. Hsu, N. C. Wildburger, S. J. Haidacher, et al., *Exp Neurol.*, № 295, 1 – 17 (2017).
32. A. Kamour, S. Crichton, G. Cooper, et al., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **83**(4), 855 – 862 (2017).
33. H. Y. Khan, A. Sarriff, A. H. Khan, et al., *J. Appl. Pharm. Sci.*, **4**(08), 77 – 79 (2014).
34. E. A. Koçkaya, G. Selmanoğlu, K. Kismet, M. T. Akay, *Drug Chem. Toxicol.*, **33**(4), 410 – 414 (2010).
35. S. V. Ković, K. S. Vujović, D. Srebro, et al., *Cur. Med. Chem.*, **23**(19), 1953 – 1964 (2016).
36. D. M. Kristensen, C. Desdoits-Lethimonier, A. L. Mackey, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **115**(4), E715 – E724 (2018).
37. M. P. Lichtenstein, P. Carriba, R. Masgrau, et al., *Front. Ag. Neurosci.*, № 2, 142 (2010).
38. J. Liu, L. N. Wang, J. P. Jia, *Drugs Aging*, № 32(1), 57 – 65 (2015).
39. A. Lleo, E. Galea, M. Sastre, *Cell Mol. Life Sci.*, **64**(11), 1403 – 1418 (2007).
40. T. Lynagh, J. L. Romero-Rojo, C. Lund, S. A. Pless, *J. Med. Chem.*, **60**(19), 8192 – 8200 (2017).
41. S. Mandrekar-Colucci, G. E. Landreth, *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.*, **9**(2), 156 – 167 (2010).
42. A. R. Maiuri, A. B. Breier, L. F. Gora, et al., *Toxicol. Sci.*, **146**(2), 265 – 280 (2010).
43. P. L. McGeer, J. P. Guo, M. Lee, et al., *J. Alzheimer's Dis.*, **62**(3), 1219 – 1222 (2018).
44. C. L. Meinert, L. D. McCaffrey, J. C. S. Breitner, *Alzheimers Dement.*, **5**(2), 93 – 104 (2009).
45. D. C. Montrose, K. Kadaveru, J. N. Ilesley, et al., *Toxicol. Sci.*, **17**(1), 122 – 132 (2010).

46. A. J. Nevado-Holgado, S. Lovestone, *Comput. Struct. Biotechnol. J.*, № 15, 1 – 7 (2017).
47. I. Novakova, E. A. Subileau, S. Toegel, et al., *PLoS One*, **9**(1), e86806 (2014).
48. M. Østensen, M. Khamashta, M. Lockshin, et al., *Arthritis Res Ther.*, № 8, 209 (2006).
49. J. M. Parepally, H. Mandula, Q. R. Smith, *Pharm. Res.*, **23**(5), 873 – 81 (2006).
50. K. Park, A. A. Bavry, *Vasc. Health Risk Manag.*, № 10, 25 – 32 (2014).
51. G. M. Pasinetti, *Neurosignals*, № 11, 293 – 297 (2002).
52. C. Pereira-Leite, C. Nunes, S. Reis, *Prog. Lipid Res.*, № 52, 571 – 584 (2013).
53. T. Perveen, S. Emad, S. Haider, et al., *Neuroscience*, № S0306 – 4522(17), 30801 – 1 (2017).
54. A. C. Puhl, F. A. Milton, A. Cvorov, et al., *Nucl. Recept. Signal.*, **13**, e004 (2015).
55. H. Sarlus, M. T. Heneka, *Eur. J. Clin. Invest.*, **127**(9), 3240 – 3249 (2017).
56. J. M. Stutzmann, V. Mary, F. Wahl, et al., *CNS Drug Rev.*, **8**(1), 1 – 30 (2002).
57. T. Sun, L. Ming, Y. Yan, et al., *Oncotarget*, **8**(43), 74781 – 74790 (2017).
58. K. Takeuchi, *Comprehensive Toxicol.*, № 3, 208 – 218 (2018).
59. J. L. Teeling, C. Cunningham, T. A. Newman, V. H. Perry, *Brain Behav. Immun.*, **24**(3 – 4), 409 – 419 (2010).
60. C. H. Trepanier, N. W. Milgram, *J. Alzheimers Dis.*, **21**(4), 1089 – 1099 (2010).
61. N. S. Woodling, D. Colas, Q. Wang, et al., *Brain*, **139**(7), 2063 – 2081 (2016).

Поступила 21.10.18

NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS: KEY MECHANISMS OF ACTION AND NEUROPROTECTIVE POTENTIAL

V. A. Kutyaikov^{1,2*}, L. B. Shadrina¹, L. V. Trufanova¹, V. Yu. Andrzejewskaja-Shurygina¹, G. E. Gertsog¹, and A. B. Salmina¹

¹ V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

² Krasnoyarsk Regional Bureau of Forensic Medicine, ul. Mira 35, Krasnoyarsk, 660049 Russia

* e-mail: rector@krasgmu.ru

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among most commonly used drugs in the world since they are used for relieving pain syndrome in numerous pathological states including headache, toothache, and muscle pain, as well as for the treatment of inflammatory processes and as antipyretic agents. The pyretic and analgesic effects of NSAIDs are interrelated, but the former predominates. The main mechanism of NSAIDs action consists in inhibition of the biosynthesis of prostaglandins (PGs) involved in the development of inflammation and pain syndrome. However, the same mechanism accounts for the main side effect of NSAIDs that is related to the ulcerogenic action. At present, the search for new NSAIDs is directed to minimizing their detrimental properties while retaining the main pharmacological effects. NSAIDs can also have a positive effect in various neurodegenerative diseases with an inflammatory component, and the effect of drugs on the activity of COX is a key mechanism for realizing the neuroprotective action of this group of drugs. This review is aimed at (i) assessing and analyzing the list of NSAIDs registered in the Russian Federation, their mechanisms of action, indications to prescription, side effects, molecular, cellular, and functional targets, and the prospects in search for the new safe possessing anti-inflammatory activity and (ii) characterizing peculiarities of the NSAIDs effects in the CNS with emphasis on their use in neurosciences with a view to research in neurogenesis, neuroinflammation and intercellular interactions involved in neurodegeneracy.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; pharmacological effects; cyclooxygenase (COX); toxicity; adverse reactions; neuroprotection.