



ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России
Научный центр инновационных лекарственных средств



Успехи и неудачи разработки лекарственных препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний

Тюренков Иван Николаевич

III научная конференция GLP-PLANET

Санкт-Петербург 30 июня – 1 июля 2022 г.



АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

XX век привел к двух-трехкратному увеличению доли пожилых людей к 2025 г. Доля пожилого населения старше 65 лет в высокоразвитых странах к середине настоящего столетия эта группа будет составлять более 20%.

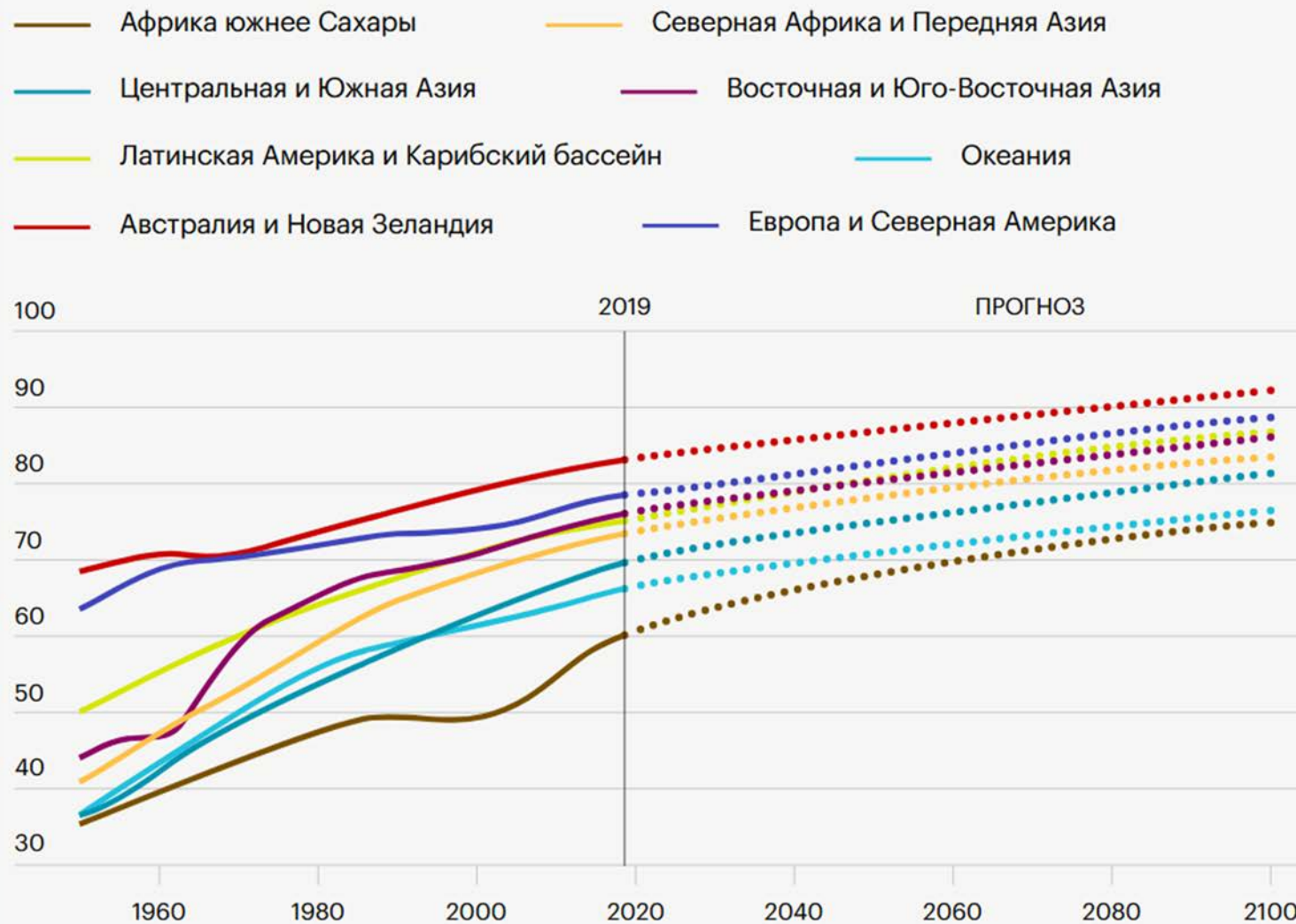
В настоящее время в России доля людей пожилого возраста приближается к показателям Западной Европы и США и составляет около 30 млн. человек, то есть более 1/5 всего населения страны и по прогнозу экспертов к 2031 году число пожилых жителей в Российской Федерации составит 42,3 млн. человек (28,7%)

Поэтому проблема старения населения имеет огромное социальное, медицинское и экономическое значение.

Гринин В.М., Шестемирова Э.И. Демографическое старение в России на современном этапе. Вестник РАМН. 2015; 70 (3): 348–354. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1332

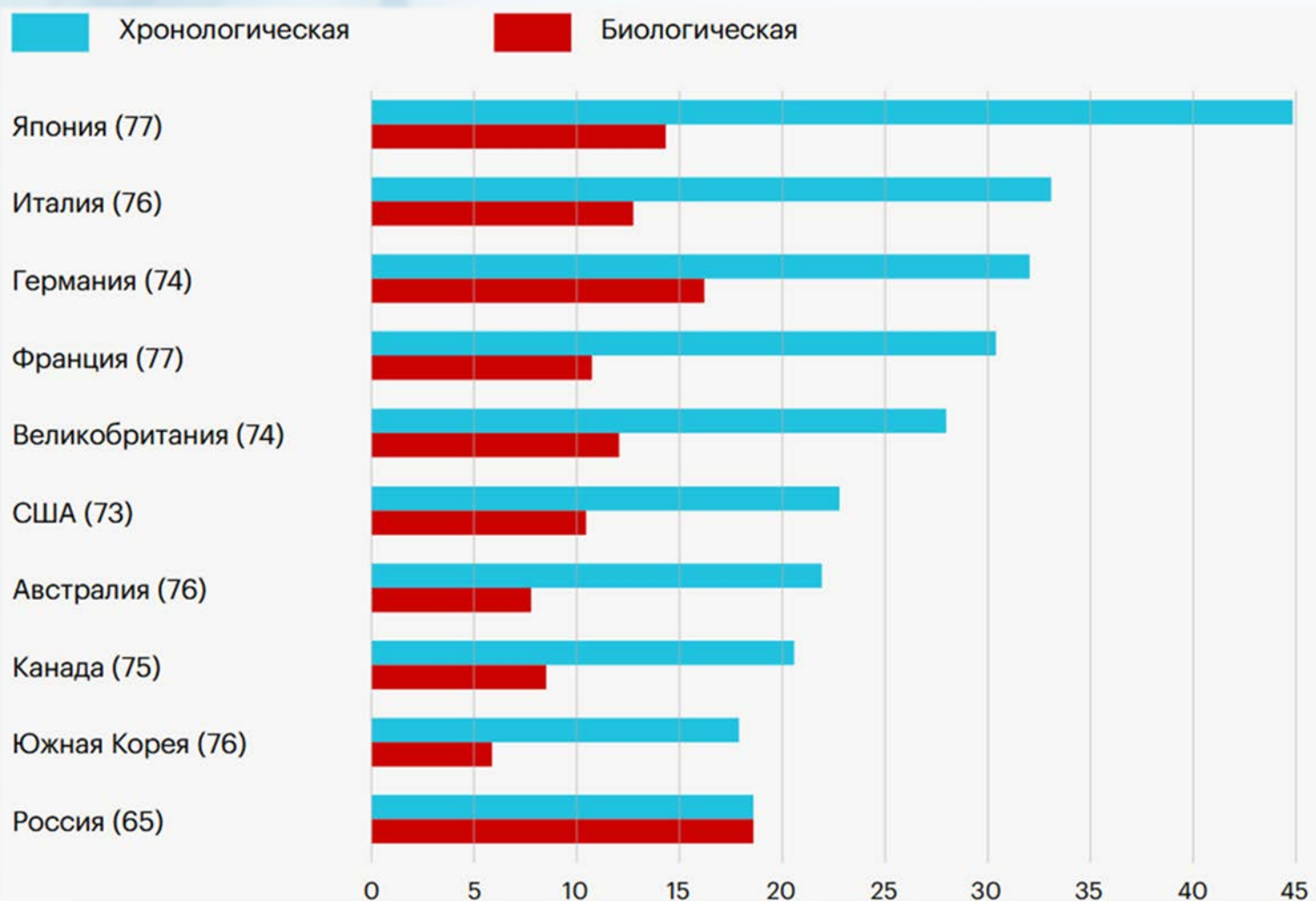


ЗНАЧЕНИЯ И ПРОГНОЗ СРЕДНЕЙ ОЖИДАЕМОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ПРИ РОЖДЕНИИ ДЛЯ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН





СОТНОШЕНИЕ ХРОНОЛОГИЧЕСКОГО И БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА В ВЫСОКОРАЗВИТЫХ СТРАНАХ И РОССИИ



Цифры в скобках - биологический возраст, эквивалентный хронологическому возрасту 65 лет в 1970 в Японии



АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Пожилой возраст сопряжен с коморбидностью, то есть с множественной хронической патологией. У лиц старше 60 лет диагностируется более пяти хронических заболеваний, ведущие из которых: когнитивные, психо-эмоциональные нарушения сердечно-сосудистые, цереброваскулярные, метаболические заболевания, заболевания опорно-двигательного аппарата (1).

Например, 68% пожилых британцев по опросу среди основных проблем, связанных со здоровьем, обозначили деменцию как наиболее значимую, чем онкологические заболевания (2).

1. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Болдуева С.А., Гарганеева Н.П., Дощицин В.Л., Каратеев А.Е., Котовская Ю.В., Лиля А.М., Лукьянов М.М., Морозова Т.Е., Переверзев А.П., Петрова М.М., Поздняков Ю.М., Сыров А.В., Тарасов А.В., Ткачева О.Н., Шальнова С.А. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5-66. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>

2. Dementia 'more feared than cancer' by older patients <https://www.nursingtimes.net/roles/older-people-nurses-roles/dementia-more-feared-than-cancer-by-older-patients-04-08-2014/>



АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

По данным ВОЗ нейродегенеративными заболеваниями во всём мире страдает более 60 млн. человек и распространенность увеличивается. (1)

Болезнь Альцгеймера и связанная с ней форма старческого слабоумия встречается у более 50 млн. человек. (2)

Болезнь Паркинсона в возрастной группе старше 60 лет 1%, а старше 85 лет от 2,6% до 4%. (3)

За последние 20 лет клинические исследования прошли более 150 препаратов, а в настоящее время более ста препаратов находятся преимущественно на I – II фазе, а после III фазы ни один препарат для лечения нейродегенеративных заболеваний не вышел в обращение.

1. Frisoni G.D., Altomare D., Thal B. R. et al. Nat. Rev. Neurosci 2022; 23

2. Salloway S., Chalkias S., Barkhof E. et al. SAMA. Neurol. 2022; 79, 53-56.

3 The Parkinson's Drug Trial: A. Miracle Cure. BBC 2019, 13-21.



*Августа Детер,
пациентка
Алоиса Альцгеймера, 1901 г.*

Нейродегенерация - Прогрессирующая гибель определенных групп нервных клеток с постепенно нарастающей атрофией соответствующих отделов головного и/или спинного мозга.

Является патогенетической основой целого ряда так называемых **нейродегенеративных заболеваний (НДЗ)**

Для которых характерны:

- Когнитивные (вплоть до развития деменции) психоэмоциональные, сенсорно-моторные и полиморбидные нарушения.
- длительный латентный период от начала патологического процесса до развития клинических симптомов
- Неуклонно прогрессирующее течение



ТРИГГЕРЫ УСКОРЕННОГО СТАРЕНИЯ И РАЗВИТИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



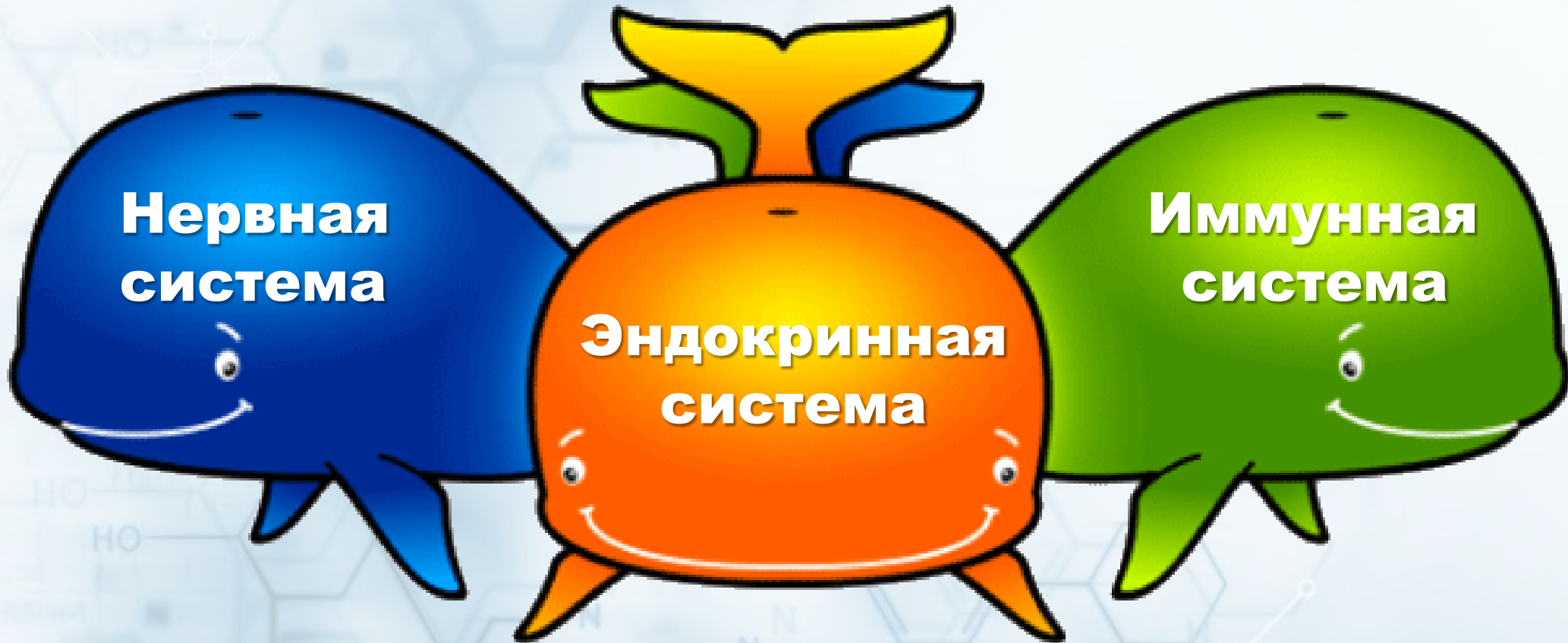


«КЛЮЧЕВЫЕ» ЗВЕНЬЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОГО ПРОЦЕССА:

- снижение мозгового кровотока;
- гипоксия;
- окислительный стресс;
- нитрозативный стресс;
- митохондриальная дисфункция
- энергодефицит;
- глутаматная «эксайтотоксичность»;
- внутриклеточное накопление кальция
- нейровоспаление;
- накопление патологических белков
- апоптоз, гибель нейронов
- снижение аутофагии
- снижение продукции белка Klotho, нейротрофинов



СТАБИЛЬНОСТЬ ГОМЕОСТАЗА





НИЗКИЙ КОЭФФИЦИЕНТ ТРАНСЛЯЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ В КЛИНИКУ

За последние 20 лет поиск препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний оказался малоэффективным, лекарственные средства против протеинопатий (β -амилоидных бляшек, тау-белка, синуклеина и др.) разрыватели сшивок, антитела против этих белков не доказали клинической эффективности. Антитела уменьшают β -амилоидные бляшки в высоких дозах, но не улучшают когнитивную функцию, а если улучшают, то вызывают отек головного мозга, кровоизлияние и другие тяжелые осложнения.

Современные средства лечения Болезни Альцгеймера лишь незначительно эффективны, поэтому существует высокая потребность в лекарственных средствах, которые могут предупредить или замедлить развитие нейродегенеративных заболеваний.



С ЧЕМ СВЯЗАНЫ ПРИЧИНЫ НЕУДАЧ?

- со стратегиями поиска и разработки ЛС для лечения НДЗ и, в частности, сосудистых деменций
- с выбором перспективных молекул
- с выбором валидных моделей экспериментальных патологий
- с выбором валидных методов оценки терапевтического потенциала исследуемых веществ
- с завышенными ожиданиями. Врачи диагностируют НДЗ когда уже в мозге произошли глубокие структурные изменения (гибель 60-70% холинергических нейронов болезни Альцгеймера), такое же количество дофаминергических нейронов при болезни Паркинсона. А средства лечения болезни Альцгеймера малоэффективны



«КЛЮЧЕВЫЕ» ЗВЕНЬЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОГО ПРОЦЕССА:

- снижение мозгового кровотока;
- гипоксия;
- окислительный стресс;
- нитрозативный стресс;
- митохондриальная дисфункция
- энергодефицит;
- глутаматная «эксайтотоксичность»;
- внутриклеточное накопление кальция
- нейровоспаление;
- накопление патологических белков
- апоптоз, гибель нейронов
- снижение аутофагии
- снижение продукции белка Klotho, нейротрофинов



ПОЧЕМУ БОЛЕЕ ДРУГИХ СТРАДАЕТ МОЗГ?

Мозг (и соответственно ЦНС) является одним из наиболее уязвимых органом из всех функционирующих органов и систем.

Головной мозг является крайне чувствительным к ишемии, гипоксии, энергодефициту, так как потребляет от 25% до 50% поступающего кислорода в организм человека.

Мозг отличается высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот, высоким уровнем поглощения кислорода и глюкозы, наличием высокой концентрации железа и относительным дефицитом защитных механизмов (АОЗ, стресс-лимитирующих систем).

Отсюда предупреждение нейродегенеративных заболеваний – улучшение мозгового кровообращения, углеводного обмена, снижение окислительного стресса и нейровоспаления.



КАКИЕ МИШЕНИ СПОСОБНЫ ШИРОКО ВОЗДЕЙСТВОВАТЬ НА ПУТИ ФОРМИРОВАНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ГАМК и Klotho

Активирует

Nrf-2 FOXO

Снижение активности ферментов антиоксидантной защиты (СОД, каталазы, гемоксигеназы, глутатионпероксидазы)

Подавляет

NF-kB TXNIP

активация провоспалительных цитокинов: СРБ, IL-1b, IL-6, IL-8, TNF, iNOS

- Нейровоспаление,
- оксидативный и нитрозативный стресс,
- митохондриальная дисфункция,
- повреждение белков ДНК,
- накопление токсичных белков,
- ускоренный апоптоз и гибель клеток
- сниженная регенерация



ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ГАМК

Метаболическая
функция

ГАМК

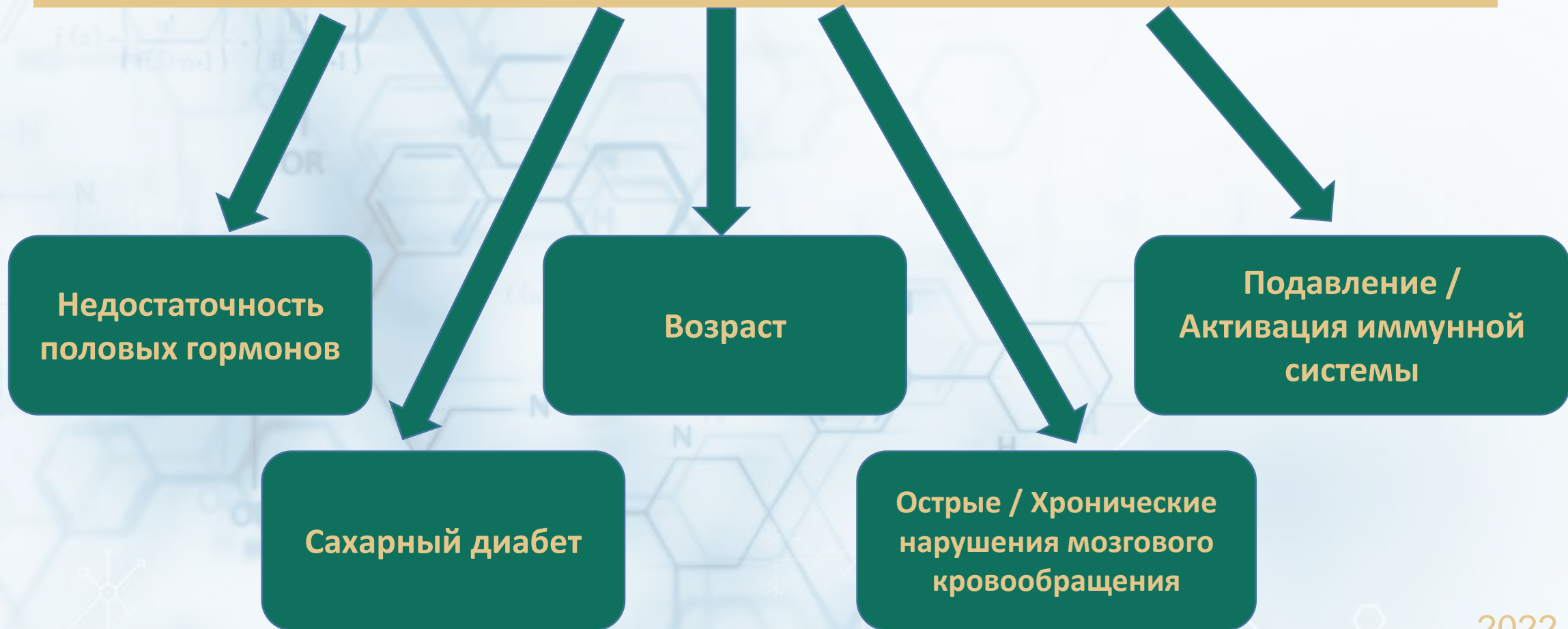
Нейромедиаторная
функция

- Влияние на углеводный обмен: на транспорт и утилизацию глюкозы в мозговой ткани, инсулинорезистентность, увеличение массы бета-клеток поджелудочной железы
- Участие в процессах дыхания и окислительного фосфорилирования
- Участие в регуляции осмотических процессов
- Влияние на белковый обмен в нервной ткани
- Влияние на апоптоз и регенерацию нейронов, β -клеток поджелудочной железы
- Влияние на выработку белка Klotho, BDNF, NGF и др.
- Активация NRF-2, FOXO и ферментов АОЗ
- Подавление NF- κ B и продукции провоспалительных цитокинов

- Обеспечение тормозных процессов в ЦНС (от 30 до 50% всех церебральных синаптических переключений)
- Регуляция высших интегративных функций мозга
- Участие в регуляции моторной активности
- Регуляция судорожного порога
- Формирование эмоционального поведения
- Осуществление рефлекторной деятельности
- Влияние на синтез и высвобождение других нейромедиаторов
- Регуляция экскреции тропных гормонов передней доли гипофиза
- Влияние на болевую чувствительность
- Участие в регуляции цикла сон-бодрствование
- Поддержание церебральной гемодинамики
- Периферические ГАМК рецепторы (п/п мышцы, гладкая мускулатура, миокард, миометрий и т.д.)

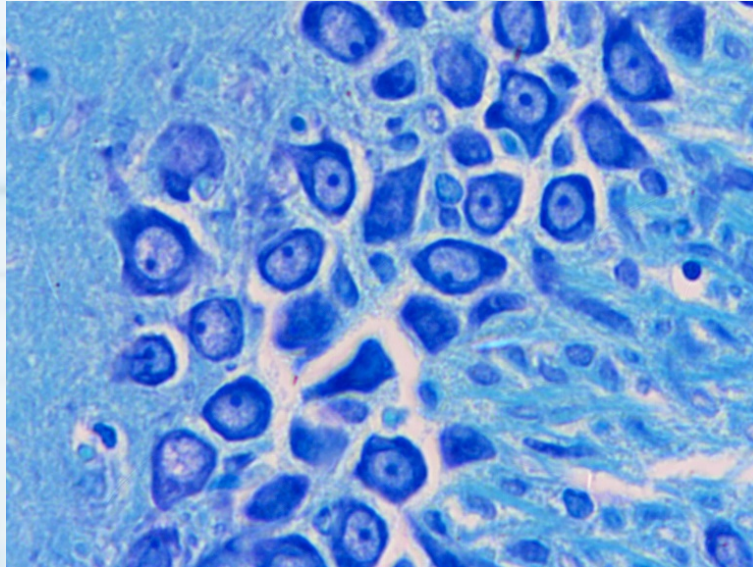


ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГАМК ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ И НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ЖИВОТНЫХ С ОТЯГОЩЕННЫМ ПРЕМОРБИДНЫМ ФОНОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПОДХОДА

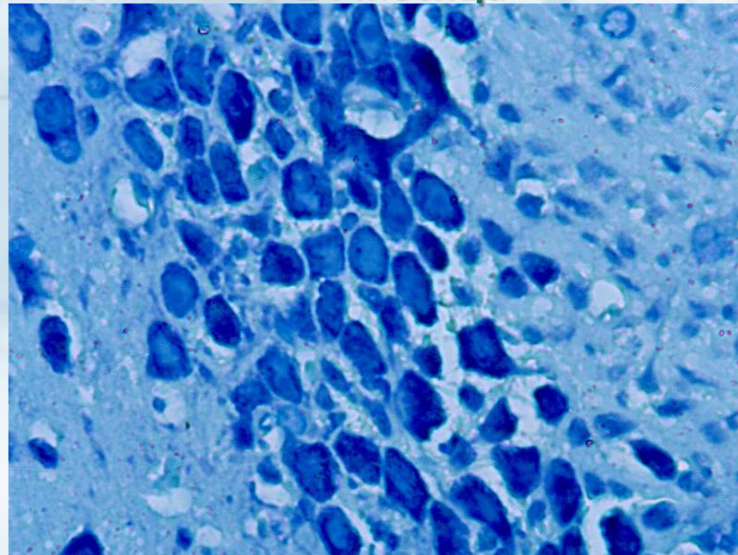


ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ СА3 ДОРСАЛЬНОГО ОТДЕЛА ГИППОКАМПА КРЫС

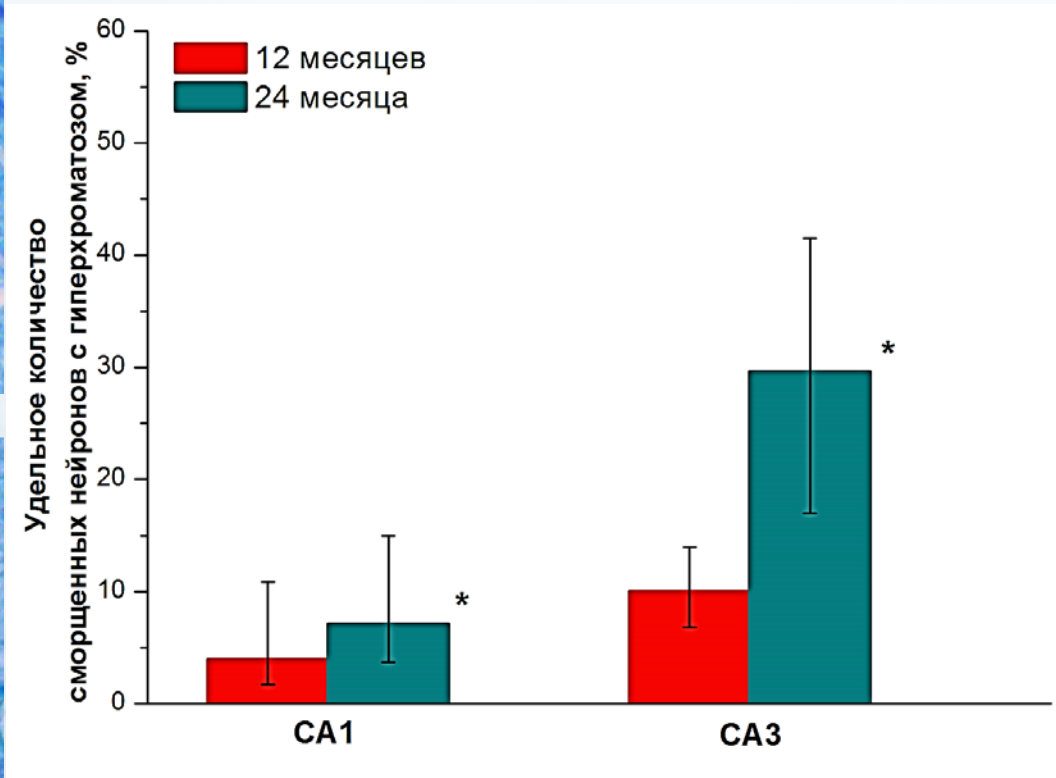
12 месяцев



24 месяца



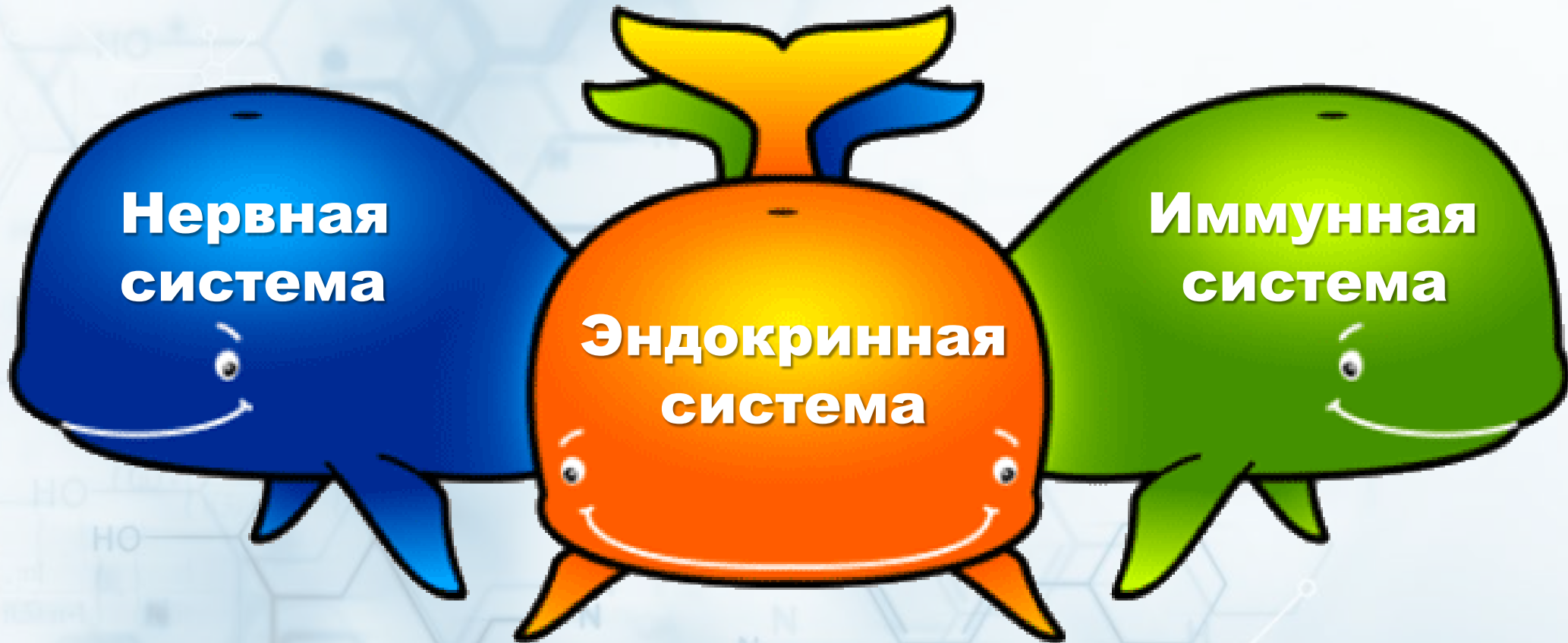
Окраска
тионином по
методу
Ниссля.
Ув.Х400



*** $p < 0,05$ – достоверные различия с контрольной группой. Критерий Манна-Уитни.**

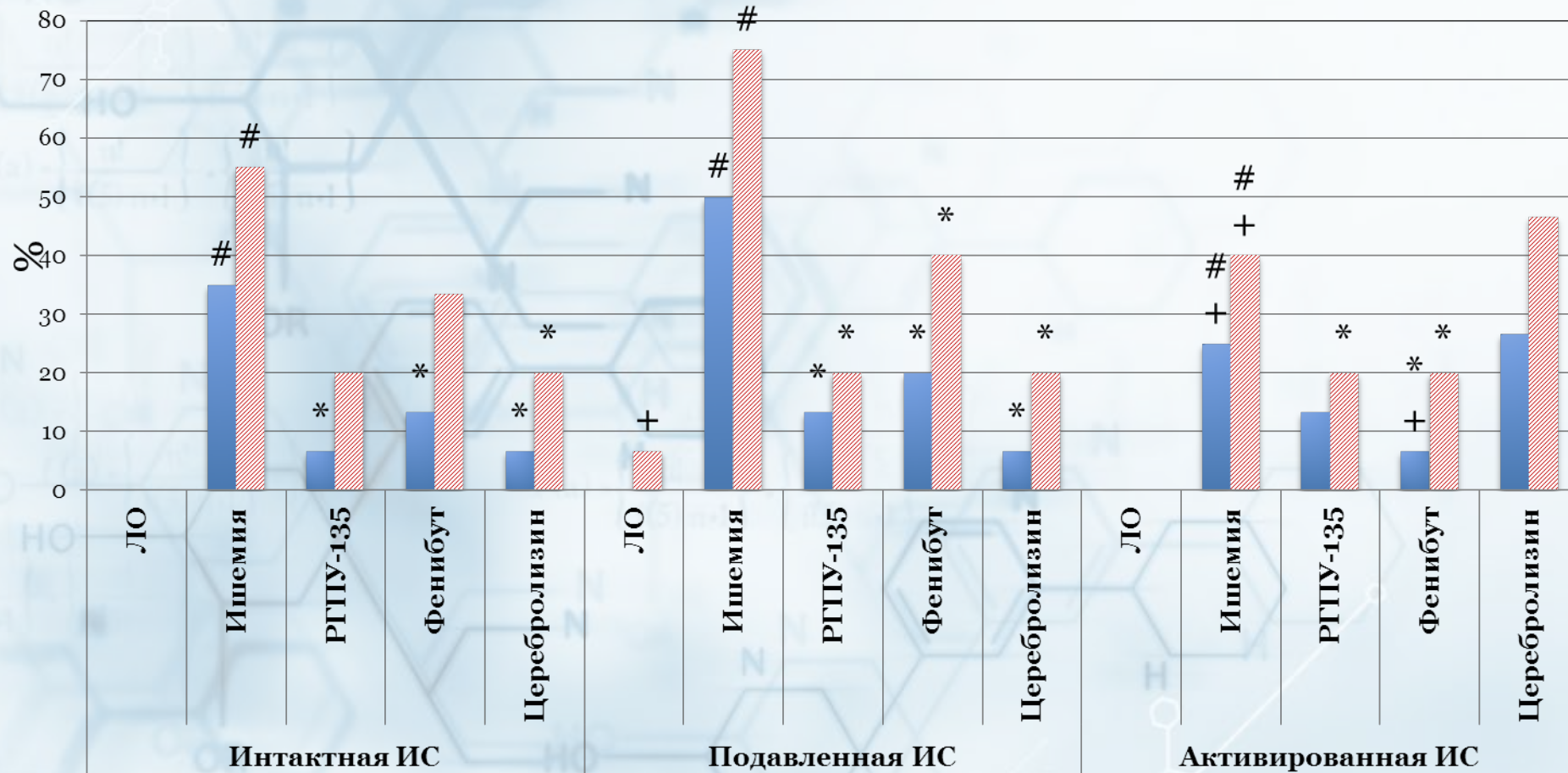


СТАБИЛЬНОСТЬ ГОМЕОСТАЗА





СМЕРТНОСТЬ ЖИВОТНЫХ С РАЗЛИЧНЫМ ИММУНОЛОГИЧЕСКИМ СТАТУСОМ ПОСЛЕ ДВУХСТОРОННЕЙ ПЕРЕВЯЗКИ СОННЫХ АРТЕРИЙ



- $p \leq 0,05$ достоверные различия по сравнению с ЛО группой животных;

* - $p \leq 0,05$ различия достоверны по сравнению с группой животных ишемия;

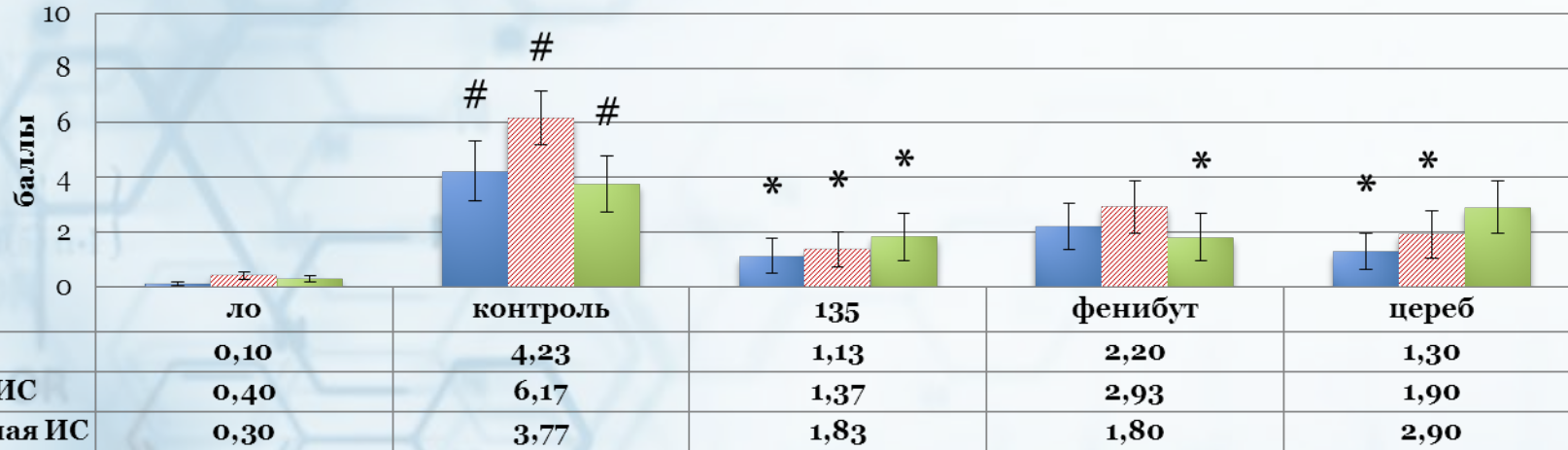
+ - $p \leq 0,05$ различия достоверны по сравнению с аналогичной группой животных с подавленной иммунной системой;



НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ДЕФИЦИТ

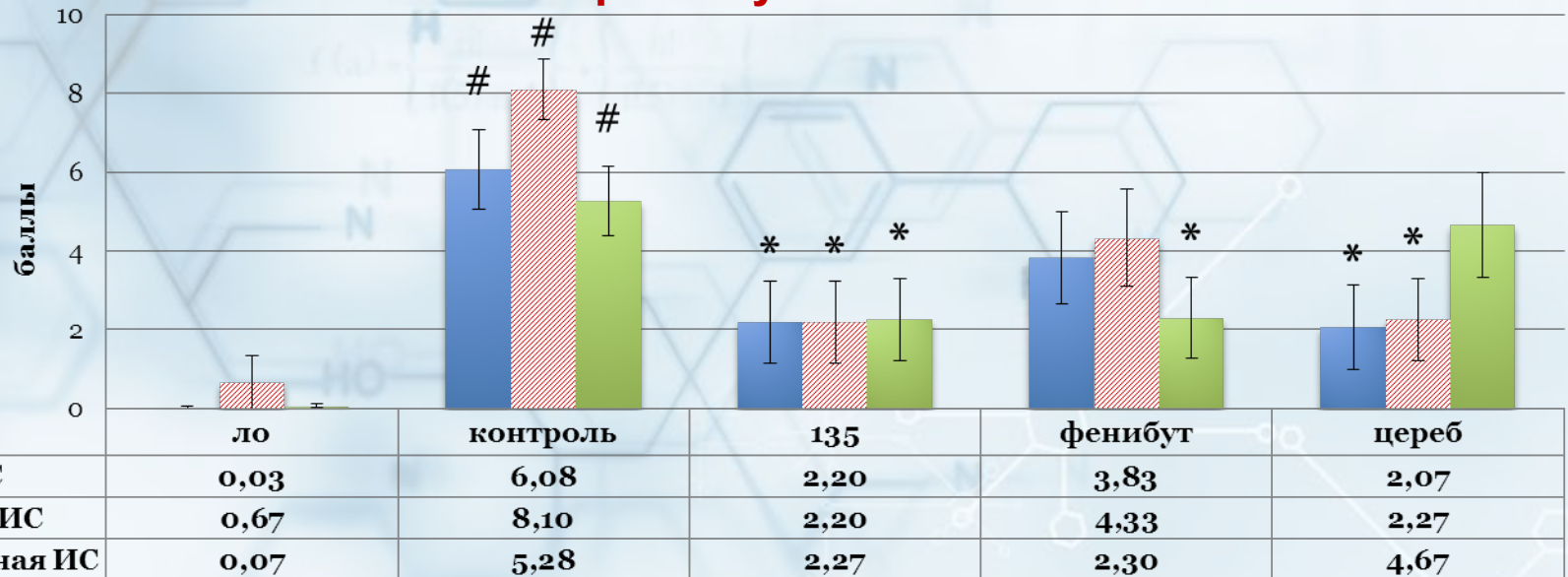
Через 3 суток

по ЛО
* по контролю



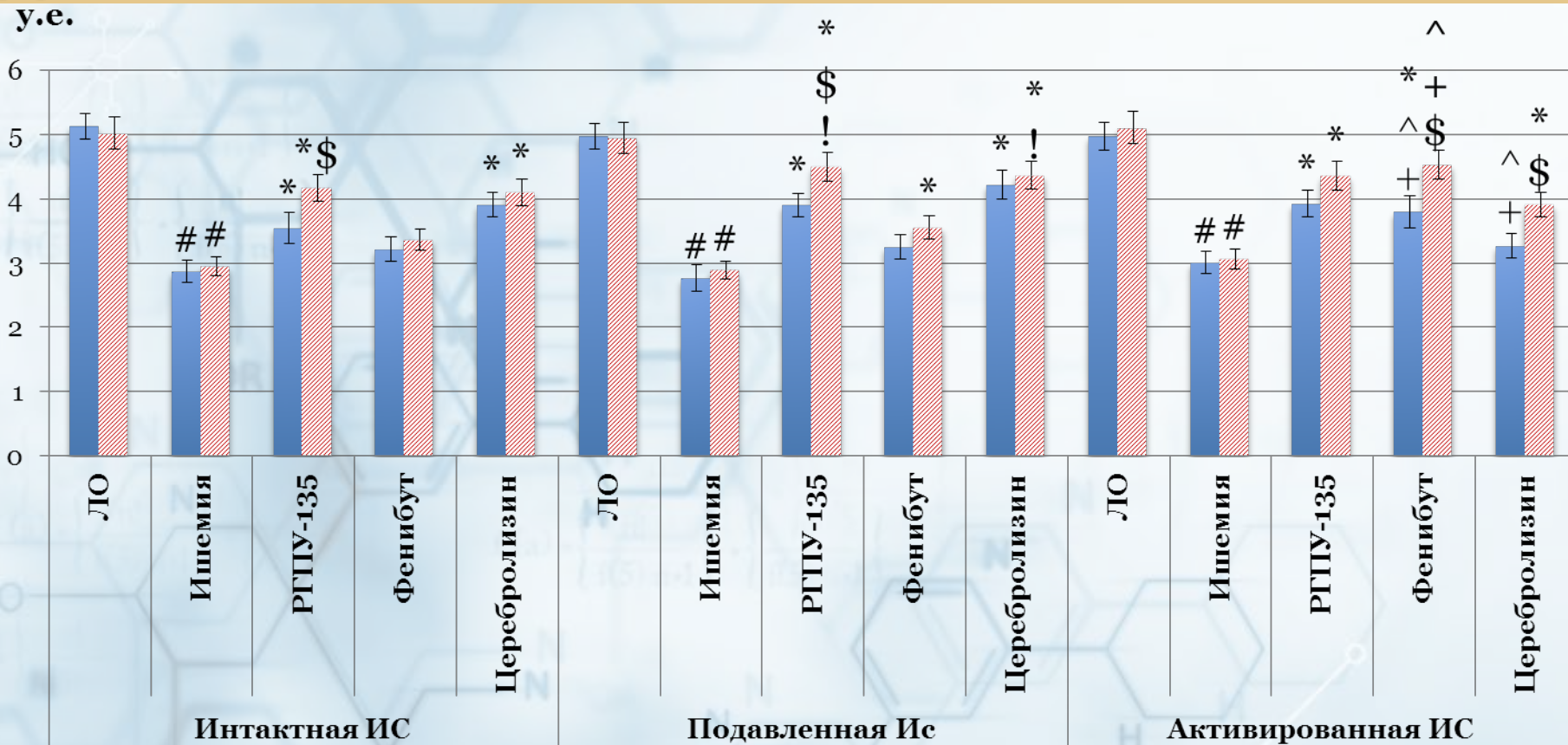
Через 7 суток

по ЛО
* по контролю





МОЗГОВОЙ КРОВОТОК ЖИВОТНЫХ С РАЗЛИЧНЫМ ИММУНОЛОГИЧЕСКИМ СТАТУСОМ ПОСЛЕ ДВУХСТОРОННЕЙ ПЕРЕВЯЗКИ СОННЫХ АРТЕРИЙ



- $p \leq 0,05$ достоверные различия по сравнению с ЛО группой животных;

* - $p \leq 0,05$ различия достоверны по сравнению с группой животных ишемия;

^ - $p \leq 0,05$ различия достоверны по сравнению с аналогичной группой животных с подавленной иммунной системой;

+ - $p \leq 0,05$ различия достоверны по сравнению с аналогичной группой животных с интактной иммунной системой;

\$ - $p \leq 0,05$ различия достоверны между 3 и 7 днем лечения в аналогичной группе животных.



ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СОЕДИНЕНИЙ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ РАССТРОЙСТВ И НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ НА ФОНЕ КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ

Мозговой кровоток – в условиях эндотелиальной дисфункции (недостаточность половых гормонов, сахарный диабет, возраст, хронический стресс, ожирение) ускоряют старение сосудов.

Гипергликемия;

Повышение ЛПНП и снижение ЛПВП (липотоксичность);

Окислительный и нитрозативный стресс;

Воспаление:

Митохондриальная дисфункция

Благодарю за внимание!



ВОЛГОГРАДСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ





СТАБИЛЬНОСТЬ ГОМЕОСТАЗА

