

ПОРУШЕННЯ КОГНІТИВНИХ ПРОЦЕСІВ І ПАМ'ЯТІ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ШЛЯХИ ЇХ КОРЕКЦІЇ

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», Київ

Атеросклероз — одна з найпоширеніших хвороб серцево-судинної системи. Він характеризується специфічним ураженням артерій у вигляді осередкового розростання в стінках сполучної тканини у поєднанні з ліпідною інфільтрацією внутрішньої оболонки, що призводить спочатку до органних або загальних розладів кровообігу [1–4; 8]. Його вважають майже універсальним патологічним процесом, який з віком розвивається у переважній більшості людей. Однак, за даними патологоанатомічних досліджень, перші ознаки хвороби нерідко реєструються вже у 15–20-річному віці [8; 9].

Патогенез атеросклерозу (атерогенез) поєднує в собі сукупність процесів надходження в інтиму та виходу з неї ліпопротеїдів і лейкоцитів, проліферації та загибелі клітин, перебування міжклітинної речовини, а також розростання судин та їх звапнення. Ці процеси керуються безліччю сигналів, часто різноспрямованих. Накопичується все більше даних про складний патогенетичний зв'язок між змінною функцією клітин судинної стінки та лейкоцитів, що мігрували в неї, і факторами ризику атеросклерозу [8; 10].

Першими проявами хвороби є так звані ліпідні плями. Їх поява пов'язана з місцевим відкладанням ліпопротеїдів в інтими [11].

Атерогенними властивостями характеризуються переважно

ліпопротеїди з низькою щільністю (ЛПНЩ), а також дуже низькою щільністю. Вони нагромаджуються в інтимі в основному за рахунок зв'язування з компонентами міжклітинної рідини — протеогліканами. Далі ліпопротеїди зв'язані з протеогліканами, можуть вступати в хімічні реакції. Основну роль при цьому відіграє окиснення. У судинній стінці, на відміну від плазми крові, міститься мало антиоксидантів. Утворюється суміш окиснених ЛПНЩ, причому окиснюються і ліпіди, і білковий компонент [11–13].

Міграція лейкоцитів, в основному моноцитів і лімфоцитів, — друга стадія розвитку «ліпідної плями». Їх міграцію в інтими забезпечують розташовані на ендотелії рецептори — молекули адгезії. Особливої уваги заслуговують молекули VCAM-1 (vascular cellular adhesion molecule-1 — молекула адгезії ендотеліоцитів 1-го типу), ICAM-1 (inter-cellular adhesion molecule-1 — молекула міжклітинної адгезії 1-го типу) і Р-селектини. Синтез молекул адгезії можуть збільшувати цитокіни. Так, інтерлейкін-1 та фактор некрозу пухлин викликають або посилюють синтез ендотеліальними клітинами VCAM-1 та ICAM-1. У свою чергу, викид цитокінів клітинами судинної стінки стимулюється модифікованими ліпопротеїдами. Утворюється «хибне коло», що порушує функцію органа, а зго-

дом — усього організму [13–15].

У більшості ділянок артерій кров тече ламінарно, і сили, що виникають при цьому, знижують експресію молекул адгезії на поверхні ендотеліоцитів. Також ламінарна течія крові сприяє утворенню в ендотелії оксиду азоту (NO). Окрім судинорозширювальної дії, у низькій концентрації NO виявляє проти-запальну активність, знижуючи, наприклад, синтез VCAM-1. Але в місцях розгалуження судин ламінарна течія часто порушена, тому саме в цих місцях у першу чергу починається розвиток атеросклеротичних бляшок (АБ), які сприяють хемотаксису лейкоцитів [14; 15].

До подальшого утворення «ліпідної плями» причетні також і моноцити. В інтимі моноцити стають макрофагами. З них, за рахунок опосередкованого впливу рецепторів ендотеліоцитів ліпопротеїдів, виникають заповнені ліпідами ксантомні клітини. Деякі автори вважають, що ксантомні клітини поглинають ліпопротеїди з міжклітинної речовини [11; 16; 17].

Помічено, що при переважанні надходження ліпопротеїдів в інтиму над їх виведенням (за допомогою макрофагів) ліпіди можуть нагромаджуватися. Як наслідок, виникають сприятливіші умови для прояву процесу утворення АБ, ніж для їх руйнування. Тому для оцінки співвідношення атерогенних

і антиатерогенних ліпопротеїдів у крові існує індекс атерогенності Клімова. За даними цього індексу можна судити про розвиток атерогенного процесу [16].

Зміни в артеріальних судинах мозку при розвитку атеросклерозу

Артеріальна стінка — це метаболічно активний орган. Для підтримання тонуусу і функціонального стану м'язових й ендотеліальних клітин потрібне постійне надходження поживних речовин [18]. Як і в інших органах, у мозку це утворення витримує навантаження, зумовлене гідравлічними силами. Натягнення та фракційні дії найбільшою мірою виражені поблизу місця поділу гілок артерій та відгалуження від основного артеріального стовбура. Форма і характер розподілу цих сил залежать від течії крові, величини еластичного напруження, що розвивається, і тканинного оточення, яке підтримує судину [18–20]. При цьому у більшості судинного русла оточенням є гладком'язові структури, які відсутні у мозкових артеріях.

Вирішальне значення для нормального функціонування артеріальної стінки має фізіологічний стан просвіту ендотеліальних клітин у судинах. Ендотелій у нормальному стані перешкоджає утворенню згустків крові. Частково це досягається за рахунок виділення низки простагландинів. У разі порушення ендотеліального шару тромбоцити адгезуються на його поверхні, продукуючи простагландини, тромбоксани, та формують кров'яний згусток. При цьому ендотеліальні клітини беруть участь у процесі утворення тромбу [1; 2; 11].

У мозкових та інших артеріях постійно відбувається обмін біологічно активними речовинами (БАР), і цей процес відображається зміною спектра біохімічних реакцій [8]. Ендотеліоцити артеріальної стінки здатні самі з ендогенних субстратів синтезувати жирні кислоти, холестерин, фосфоліпіди та тригліцериди (ТГ), необхідні для відновлення мембран [11; 16]. При атерогенезі певну роль відіграють і такі процеси, як перенесення речовин через ендотеліальний шар, надходження кисню і різних субстратів (як із просвіту судин, так і з боку зовнішньої оболонки), зворотне відтікання продуктів катаболізму [18].

Атеросклеротичний процес уражає, перш за все, внутрішню оболонку судини і найчастіше спостерігається в черевній аорті та її гілках — ниркових артеріях і артеріях нижніх кінцівок, а також вінцевих артеріях і судинах мозку [3; 17–19]. Морфологічні зміни в артеріях при атеросклерозі можуть бути зведені до такого:

1) у внутрішній оболонці артерій відбувається відкладення ліпідів — холестерину (ХС) та його ефірів;

2) на цих ділянках відкладається і сполучна тканина, утворюються АБ;

3) часто ці АБ розпадаються.

На поверхні бляшок з'являються виразки з фібрином і тромбами. Ліпіди, що містяться в АБ, піддаються «зворотному розсмоктуванню». Атеросклеротичні бляшки нерівномірно потовщуються й ущільнюють судинну стінку. Розвиток атеросклеротичних змін у судинах супроводжується порушенням кровотоку органів (виникають явища дистрофії, ішемії, осередки некрозу) [2; 8; 19].

Патологічні зміни, що виникають у судинах при атерогене-

зі, морфологічно поділяють на жирові смужки, фіброзні АБ та ускладнені виразки [18]. Розповсюдження жирових смужок у коронарному руслі вказує на стадію розвитку атеросклерозу. Початкові ознаки ураження аорти можна спостерігати навіть у дитинстві. Зокрема, їх виявляють уже у віці 15 років, надалі вони збільшуються в розмірах, захоплюючи все більшу поверхню [18–20].

Атеросклеротичні бляшки є найбільш характерною несприятливою ознакою прогресуючого атеросклерозу. Їх розповсюдженість відрізняється від розповсюдженості жирових смужок. Спочатку АБ з'являються в черевній аорті, вінцевих і сонних артеріях в осіб віком 50 років і потім ще більше прогресують. Виявилася цікава тенденція розвитку атеросклеротичних змін: у чоловіків зміни виявляються раніше, ніж у жінок; в аорті раніше, ніж у вінцевих артеріях, проте значно пізніше, ніж у хребетних і внутрішньочерепних артеріях мозку [18].

Ускладнений перебіг захворювання характеризується наявністю кальцифікованих фіброзних бляшок з ознаками некрозу різного ступеня, тромбозу та виразок. Артеріальна стінка судинного русла поступово слабшає. Це веде до імовірного розриву внутрішньої оболонки з подальшим утворенням аневризми і кровотечі. Зміщення фрагментів АБ у просвіт судини може спровокувати формування тромбів. У міру потовщення АБ і формування тромбу відбуваються оклюзія та стеноз, результатом чого є порушення функціонування органів [2; 17; 18; 20].

Зовнішні ознаки атеросклерозу — болі, порушення функціонування органів — почина-

ють виявлятися лише тоді, коли АБ закривають просвіт судини на 75 %. Фактично дане захворювання лежить в основі більшості розладів системи кровообігу [19; 21].

Доведено, що у віці від 20 до 60 років у внутрішній оболонці нагромаджується приблизно 10 мг ХС на 1 г тканини. Отже, зі старінням нормальної артерії у внутрішній її оболонці дифузно нагромаджуються гладкі м'язові клітини і сполучна тканина, що призводить до прогресивного потовщення цього шару. Таке дифузне потовщення внутрішньої оболонки відрізняється від фокального опосередкованого потовщення фіброзно-м'язових бляшок, що слугує характерною ознакою наявності атеросклерозу. Також відбувається прогресуюче нагромадження сфінгомієліну [18; 21].

З функціональної точки зору, вікові зміни призводять до поступового підвищення ригідності судин. Великі артерії можуть розширюватися, подовжуватися, ставати переплетеними чи звивистими. У ділянці циркулярних дегенеративних АБ формуються аневризми. Деформуючі зміни, як правило, пропорційні діаметру судин і корелюють з наявністю гілок, вигинів й анатомічних точок стискування. Внаслідок втрати еластичності судин вони не протистоять гідравлічному тиску. Особливо небезпечно це у судинному руслі мозкових артерій, які позбавлені навколишньої м'язової підтримки [18–20].

Отже, у клітинах артеріальної стінки відбувається безліч складних і взаємозв'язаних метаболічних процесів. Деякі з них відіграють значну роль у розвитку атеросклерозу, але жодна з біохімічних реакцій не може вважатися єдиною відпо-

відальною за появу цього захворювання [3].

Церебральний атеросклероз і його вплив на пам'ять

Атеросклероз судин головного мозку — одне з найпоширеніших захворювань головного мозку. Воно вражає судини еластичного та змішаного типу. При цьому формуються локальні чи множинні осередки ліпідних, головним чином ХС, відкладень у внутрішній оболонці судин головного мозку. Подальше їх розростання в інтимі (склероз) та кальциноз стінки судини призводять до повільно прогресуючої деформації цих судин, звуження їх просвіту аж до повної облітерації. Тим самим викликається хронічна, повільно наростаюча, недостатність кровопостачання мозкових структур [1–3; 22; 23].

Патогенез атеросклерозу мозкових судин досить складний, і сьогодні все ще залишаються нез'ясованими чимало питань. Схильність до атеросклерозу цього типу часто зумовлена спадковістю. Реалізації захворювання сприяють такі фактори ризику, як постійне психоемоційне напруження (воно запускає нейрогуморальні механізми, що впливають на стан стінки судин); артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, гіперхолестеринемія різного генезу; аліментарне ожиріння; зниження фізичної активності; паління. Важливу роль у процесі розвитку церебрального атеросклерозу відіграють патологічні особливості метаболізму та транспорту ліпідів і ліпідно-білкових комплексів, а також порушення функціональної та структурної цілісності внутрішньої оболонки артерій [9; 23–25]. Його перебіг залежить переважно від локалізації та розповсюженості процесу, але

завжди визначається ступенем звуження просвіту магістральних артерій та розвитку колатералей. Прогноз перебігу захворювання залежить не стільки від розповсюженості процесу, скільки від локалізації АБ. На початковій стадії захворювання стінки судин стають щільними, нерівними, втрачають свою еластичність [1; 23].

У подальшому важливу роль відіграє стан сонних артерій. Саме ці судини (разом із хребетними) постачають кров до головного мозку, і вони, у першу чергу, схильні до атеросклеротичних уражень. Атеросклероз сонних артерій призводить до гострого порушення мозкового кровотоку, погіршення пам'яті, інсульту тощо, що позначається як «хронічна недостатність мозкового кровообігу» (ХНМК) [2; 23; 26; 27].

Хронічна недостатність мозкового кровообігу виявляється переважно після 20 років. Частіше вона спостерігається у чоловіків віком 50–60 років й у жінок після 60 років і нерідко призводить до старечих мозкових порушень, інвалідності й інших психічних розладів [27]. Однак жирові смужки судин мозку трапляються у більшості населення вже у віці 30–40 років. Найвиразніше вони простежуються в осіб з цереброваскулярними розладами [18; 22; 23].

Найнебезпечнішим і найчастішим ускладненням атеросклеротичного процесу судин мозку є розвиток інсультів ішемічного чи геморагічного характеру. У більшості випадків для виникнення інсульту основне значення має ураження початкового сегмента внутрішньої сонної артерії. Саме у цьому місці розвивається стеноз артерії, а також з АБ цієї локалізації найчастіше виникає закупорювання внутрішньомозкових су-

дин, що і призводить до інсульту [27; 28].

При кірковій (дифузній) формі змінюється психіка: спочатку підвищена реактивність, дратівливість, а далі погіршується пам'ять, спостерігаються мінливий настрій, плаксивість, багатослівність, порушення сну, звуження кола інтересів, ослаблення критики, психози. При підкірковій формі розвиваються осередкові зміни: порушення руху кінцівок, мови, ходи, тремтіння кінцівок, трофічні розлади, порушення функцій внутрішніх органів [22; 23; 29; 30].

Церебральний атеросклероз має три стадії розвитку.

Стадія 1 (ішемії) характеризується ознаками атеросклеротичного неврозу: головні болі, запаморочення, шум у вухах, тремтіння кінцівок.

Стадія 2 — гостре порушення кровообігу внаслідок крововиливу або тромбозу мозкових судин (інсульт). Крововилив виникає раптово після нервового або фізичного напруження. Фіксують втрати свідомості, гіперемію обличчя, змінене дихання, брадикардію, розширення зіниць, маятникоподібні рухи очних яблук, опущення кута рота. При тромбозі, який розвивається поступово, спостерігається сплутана свідомість, потемніння в очах, оглушення, часто непритомність, слабкість у кінцівках тощо [22; 29–31].

Стадія 3 — атрофічні та фіброзні зміни, залишкові явища порушення мозкового кровообігу. При електроенцефалографії можна уточнити розміри ураження атеросклерозом і локалізацію АБ — у зоні ураження спостерігається ослаблення або припинення біострумів мозку, поява замість нормального α -ритму аритмічної активності [2; 3; 22; 29].

Загалом же хвороба може розвиватися протягом багатьох років, і хворий зберігає відносну працездатність. З роками органічні зміни призводять до інвалідності та загибелі хворого [22; 27].

Першим і основним наслідком ХНМК є спочатку малопомітне, а потім значне погіршення пам'яті, яке спостерігається на фоні розвитку деменції. У хворих різко погіршується пам'ять на теперішні події, проте спогади про минуле зберігаються [4; 29; 31].

Пам'ять — це особлива форма психічного відображення дійсності, що включає здатність мозку до нагромадження, збереження, відтворення і забування одержаної інформації. Вона, як результат навчання, пов'язана з такими змінами в нервовій системі, що є комплексом структурно-функціональних змін з утворенням енграм — слідів пам'яті [29; 31–33]. Основними структурами пам'яті є гіпокамп, медіальні ядра мамілярних тіл, передні ядра таламуса, передні відділи лобної частини (поля мозкової кори 23 та 24), а також структурні утворення, які забезпечують зв'язок між ними — склепіння, мамілярно-таламічний пучок і пучок волокон від переднього ядра зорового бугра до лобної кори [31; 32].

Запам'ятовування — це активний, дуже складний та енерговитратний процес. Тому мозок потребує великої кількості поживних речовин, кисню, що надходять разом із течією крові, проте при атеросклеротичних ураженнях церебральних судин їх надходження до мозкової тканини суттєво порушується. Спостерігаються погіршення пам'яті, концентрації уваги, зниження розумової діяльності, запаморочення, головні болі,

які прогресують разом з ускладненням атеросклеротичного процесу [31; 34; 35].

Сучасні засоби лікування та профілактики атеросклерозу

Атеросклероз посідає одне з перших місць серед захворювань серцево-судинної системи, нерідко призводить до загибелі людини. Проте, незважаючи на багаторічні та численні намагання достеменно вивчити цю хворобу, сьогодні ще залишається багато невідомого як в атерогенезі, так і в розробці радикальних лікарських антисклеротичних засобів [1; 3–6].

Ще зовсім недавно при лікуванні атеросклерозу використовували йодовмісні препарати. Вони сприяли «розсмоктуванню» АБ, покращанню кровообігу шляхом зменшення в'язкості крові, розширенню судин малого діаметра. Однак ефект позитивного впливу був не дуже тривалим і значним, а також супроводжувався головним болем, причиною якого були йодизм, підвищення кров'яного тиску, запаморочення тощо [36; 37].

Йодовмісні препарати нині не застосовуються, але виник цілий арсенал сучасних протисклеротичних ангіопротекторів і фітопрепаратів. Усі вони впливають на перебіг атеросклеротичних процесів через дію на ліпідний обмін, вільне радикальне окиснення ліпідів і білків, покращуючи в цілому процеси мікроциркуляції. На жаль, дійсно радикальних протисклеротичних лікарських засобів сьогодні не існує, що потребує пошуку протисклеротичних засобів, особливо профілактичного спрямування [1; 3; 6; 38; 39].

Сьогодні відомо кілька узагальнених шляхів впливу на атеросклеротичні процеси:

1) зменшення і протидія інтенсивному надходженню ХС, ТГ, гомоцистеїну (ГЦ) і проміжних продуктів обміну метіоніну до організму;

2) зниження синтезу ХС в інтимі судин і клітин органів та інтенсифікації виведення з організму ХС і ГЦ;

3) зниження перекисного окиснення ліпідів;

4) застосування естроген-замінної терапії у жінок у період менопаузи;

5) дія на можливі інфекційні збудники [1; 5; 6; 40–42].

До препаратів першої групи належать аніонообмінні смоли холестеринамін і гемфіброзил, дія яких спрямована на перешкоджання всмоктуванню ХС і ТГ. Вони адсорбують на собі ХС, але самі не всмоктуються і не руйнуються у шлунково-кишковому тракті. Пік їхньої ефективності досягається через місяць застосування, а ефект зберігається протягом 2–4 тиж. після відміни. Але вони мають і багато недоліків: адсорбують й інші речовини — вітаміни, мікроелементи. До цієї групи входять також рослинні сорбенти. На стадії розробки й апробації знаходяться блокатори Ац-КоА-трансферази. Їх призначення — зниження етерифікації холестеролу в ентероцитах і, як наслідок, блокування захоплення його ендотеліоцитами.

Друга група лікувальних засобів — нині найбільш поширена, а її вплив спрямований на зниження синтезу ХС, ТГ і ГЦ у печінці та зменшення концентрації в плазмі крові:

1) інгібітори 3-ОН-3 метилглутарил КоА-редуктази — статини;

2) похідні фіброевої та фенофіброевої кислоти (найчастіше призначуваний — фенофібрат);

3) нікотинава кислота [43].

Третя група включає препарати, що сприяють катаболізму

та стимуляції процесу виведення атерогенних ліпідів і ліпопротеїдів. Це ненасичені жирні кислоти.

Четверта група — додаткові профілактичні препарати (нетрадиційні методи впливу на атеросклероз): ендотеліотропні лікувальні засоби. Вони знижують рівень ХС і ТГ безпосередньо в інтимі судин [43; 44].

Існують також безліч інших класифікацій, переважно на змішаній основі (хімічній, за механізмом дії, ефективністю тощо), за якими нараховується значно більше груп. Наприклад, сьогодні у світі застосовується приблизно 12 підвидів медичних препаратів. До них належать:

1. Препарати нікотинової кислоти (нікотинава кислота і нікотинамід) — вітамін РР, дегідрокверцетин, Аевіт, Акваграм тощо.

2. Фібрати, які знижують рівень ХС, ТГ.

3. Секвестранти жовчних кислот.

4. Група статинів.

5. Похідні сапонінів.

6. Ліпотропні речовини.

7. Фенофібрат.

8. Пармідин.

9. Гепарин.

10. Лозартан.

11. Деринат.

12. Фенігідин [1; 43; 44].

Проте одночасно не рекомендується застосовувати більше двох лікарських засобів із цих груп. Після виявлення найбільш ефективної комбінації лікувальних препаратів на ній зупиняються і використовують тривалий час із відповідними перервами або замінюють при розвитку толерантності та її неефективності [43; 46].

При лікуванні атеросклерозу судин головного мозку найчастіше призначають дезагреганти. Але якщо захворювання виявлено на вираженій стадії,

то вони здатні лише призупинити процес, не впливаючи на вже сформоване звуження судин [45; 46].

Останнім часом усе більшої популярності набувають фітотерапевтичні заходи у вигляді окремих рослинних екстрактів або різноманітних фітокомпозицій [5–7]. Їх переваги полягають у низькій токсичності та повільному, досить м'якому ефекті, спрямованому переважно на профілактичну метаболічну дію.

Препарати рослинного походження як антисклеротичні засоби

Існує дуже багато лікувальних протисклеротичних засобів рослинного походження, однак останнім часом усе частіше звертаються до фітосировини з переважним вмістом сполук поліненасичених жирних та омега-3-кислот. На їх основі вже розроблені зарубіжні рослинні препарати, зокрема «Омакор» (Німеччина), «Аллигинол» (Російська Федерація), «Ревайтл» (Індія) тощо. Натомість, на фармацевтичному ринку України існує досить великий перелік харчових добавок, що включають фітоекстракти як у вигляді моно-, так і значно частіше — полікомпонентних профілактичних композицій. Так, відомі запатентовані композиції «Зокор» (Швейцарія), «Атероклефит» і «Рависол» (Російська Федерація) та ін. Однак подібних вітчизняних розробок у порівнянні із закордонними досить мало і вони містять переважно рослинні моноекстракти або окремі частини рослин різних груп («Олія зародків пшениці», «Часнику екстракт» тощо) [1; 3; 5; 47].

В Україні майже відсутні патенти на складні протисклеротичні композиції рослинного походження, що свідчить про недостатність системних фар-

мацевтичних розробок рослин та їх сумішей для лікування гіперліпідемії й атеросклерозу. Тільки останнім часом з'явилися окремі дослідження рослинної сировини із вмістом сполук фенілпропаноїдної природи з метою створення фармацевтичних фітокомпозицій, у тому числі для лікування та профілактики атеросклерозу [48–50].

Лікарські рослини містять багато активних речовин, які мають різноманітний склад і належать до різних класів хімічних сполук. Основними з них є алкалоїди, глікозиди, гіркоти, дубильні речовини, флавоноїди, вітаміни, лактони, ефірні олії, мінеральні солі, фітонциди, крохмаль, пектини, слизи, камедь, смоли, олії, баластні речовини [50; 51].

Було встановлено, що фенілпропаноїди, флаволігнани і флавоноїди рослинного походження — найцінніші компоненти фітопрепаратів щодо антисклеротичної, гепато- й ангіопротекторної дії [52–55]. Це зумовлено їх вираженою, але м'якою, поступовою антиоксидантною активністю, а також одночасною здатністю інгібувати вільнорадикальні процеси на різних стадіях. Фармакологічні ефекти флавоноїдів значною мірою визначаються їх гідрофільно-ліпофільним співвідношенням та, відповідно, високою проникністю через мембрани клітин різних органів. До групи потенційних гіполіпідемічних і, відповідно, до антиатеросклеротичних сполук належать переважно ті, у складі яких є сполуки, що містять переважно структури фенілпропаноїдної природи [56].

Серед рослин, що привертають увагу за цим аспектом, оскільки містять біологічно активні флавоноїди фенілпропаноїдної природи, — конюшина лучна

(*Trifolium pratense*). Її використовують у вигляді самостійної активної складової, а частіше — як один із компонентів складних композицій, хоча не як лікарський препарат, а переважно у вигляді харчової добавки. Однією з таких сумішей є «Атероклефит» (Російська Федерація), яка набула великої популярності, а тривале застосування у такому вигляді довело її медичну ефективність у багатьох країнах [47; 57; 58].

Конюшина лучна

Сьогодні розробляються рослинні композиції, які б мали виражену протисклеротичну дію, але без серйозних побічних ефектів, притаманних синтетичним антисклеротичним препаратам. Засоби, у яких використовується екстракт конюшини лікарської, нормалізують кровотік, ліпідний спектр крові, покращують стан судин. Поряд із тим припускається, що екстракт конюшини лучної опосередковано може покращувати пам'ять при атеросклеротичному ураженні мозкових судин [47; 56]. Однак підтвердження цього на основі результатів експериментальних досліджень у літературі практично відсутні.

Відомо, що конюшина лучна — поширена трав'яниста рослина з родини бобових. Вона здавна має широке застосування в народній медицині і використовується як відхаркувальний, сечогінний, потогінний, протизапальний, бактерицидний засіб. Суцвіття та інші частини конюшини надзвичайно багаті на різноманітні речовини, що характеризуються лікарськими властивостями [1; 53; 59].

У квітах конюшини знайдені глікозиди трифолін та ізотрифолін, дубильні речовини, флавоноїди (кемпферол, кверцетин, пратолетин та ін.), саліцилова

кислота та інші органічні кислоти, ефірна олія, аскорбінова кислота, каротин, вітаміни групи В, а також вітаміни С, Е, К, алкалоїди, смолисті речовини, ізофлавоноїди (формонетин, біоханін А, пратенсеїн). У листі — аскорбінова кислота (до 26,3 мг%), пігменти, алкалоїди, таніни, кумарини. У траві — тирозин, кумаринова і саліцилова кислоти, ситостероли, вітаміни Е, С, каротин [56; 57; 59]. Антиоксиданти, що містяться в рослині, здатні стабілізувати мембрани судинних клітин, вони також сприяють нормалізації обміну речовин у печінці та зниженню атерогенних фракцій у крові [52]. Це, у свою чергу, перешкоджає відкладенню холестерину і ліпідів на стінках артеріальних судин.

Варто наголосити, що важливу роль у складі конюшини відіграють вітаміни групи В (В₆, В₉, В₁₂). Вони, з одного боку, сприяють зниженню вмісту ГЦ, який чинить шкідливу дію на стінки артерій, а з другого — нормалізують функціональну активність нервової системи, зменшуючи реакції на стреси й емоційні перевантаження, які є важливими чинниками атерогенезу та погіршення мнестичних процесів [50; 53; 57; 58].

Флавоноїди посилюють також дію аскорбінової кислоти конюшини, беруть участь в окисно-відновних реакціях, регулюють проникність судин і зменшують їх ламкість [60]. Поряд із цим ці речовини сприятливо діють на мікросудинне русло організму, стимулюючи постачання тканин необхідними речовинами й очищуючи від шлаків. Флавоноїди перешкоджають відкладенню холестерину на стінках судин, стабілізують клітинні мембрани та гальмують агрегацію тромбоцитів [55; 57; 58]. Вони підтримують

антиоксидантну дію в нервових утвореннях протягом тривалого часу.

Кверцетин і кемпферол, що мають властивості, подібні до Р-вітамінної активності, виявляють також виражену антисклеротичну дію, підвищуючи приплив крові до мозку і стимулюючи збільшення кількості рецепторів [58; 59]. Було показано, що кверцетин може перешкоджати розвитку атеросклерозу як в експериментах на тваринах із різними моделями атеросклерозу, так і в спостереженнях на людях, тому він розглядається як агент, здатний пригнічувати розвиток атеросклеротичних процесів [61].

Інша складова мірицетин, разом із кверцетином, захищає нервові клітини мозку при атеросклерозі, який супроводжується ішемічними ушкодженнями з подальшою нестачею глюкози та кисню [62]. У цих умовах, зазвичай, відбувається нагромадження вільних радикалів і спостерігається набухання клітин. Зазначені флавоноїди запобігають розвитку цих процесів, імовірно, завдяки тому, що вони запобігають підвищенню концентрації іонів кальцію в цитоплазмі.

Кемпферол, вміст якого є досить значним у конюшині, здатний запобігати розвитку атеросклерозу, що в експериментах на тваринах показали Н. В. Хіао et al. (2011) [63]. Вони встановили, що кемпферол може зменшувати розміри АБ і стимулювати процеси вазорелаксації та покращувати постачання енергоматеріалів і кисню в ішемізовані тканини різних регіонів мозку. Ця дія пов'язана зі здатністю кемпферола знижувати експресію прозапальних цитокінів і підвищувати вміст аполіпопротеїну Е (apolipoprotein E) у мишей з його мо-

дельованим дефіцитом. Це дало можливість G. W. Rebeck et al. припустити, що фактори, які стимулюють зростання вмісту АП-Е, тобто кемпферол та інші складові конюшини, можуть позитивно впливати і на хворобу Альцгеймера [64]. Поряд із тим кемпферол також здатний захищати нейрони підкіркового «судомного» ядра (чорної субстанції) і запобігати розвитку хвороби Паркінсона, якщо її моделювали руйнуванням *substantia nigra* в умовах експериментальної дії нейротоксину [65].

Ще один флавоноїд тріоксифлавонол фізетин ($C_{15}H_{10}O_6$) зі складових БАР конюшини, а також полуниці, сприяє збереженню функцій мозку у старіючих тварин [66]. Цей ефект досягається завдяки тому, що фізетин не тільки сам проявляє значну антиоксидантну активність і покращує роботу мозку, а також збільшує концентрацію в ньому іншого, внутрішньоклітинного антиоксиданту глутатіону. Насамкінець миші значно краще розпізнають різноманітні предмети, що свідчить про покращання у них когнітивних властивостей і пам'яті.

Ізофлавоноїди також знижують рівень холестерину в крові та запобігають розвитку АБ й утворенню тромбів. Наприклад, при модельованій тритоновій гіперліпідемії формонетин, біоханін А та пратенсеїн показали виражену гіполіпідемічну активність [51; 53].

Літературні дані свідчать, що кумаринова кислота, яка міститься в конюшині, викликає значне зниження рівня ХС у плазмі крові. Окрім того, кумарини мають судинорозширювальні властивості, а β -ситостерин зв'язує ХС у нерозчинні комплекси, які виводяться з організму [53; 59].

Конюшина лучна також покращує роботу нирок, підвищує еластичність і знижує проникність кровоносних судин і капілярів, підвищує імунітет, а за рахунок впливу на азотистий обмін посилює виведення токсичних продуктів [47; 50; 51; 57].

Таким чином, за даними літератури, протисклеротичну дію виявляють як синтетичні сполуки, так і рослинні екстракти, серед яких першочергове значення має конюшина лучна. Численні дослідження препаратів і харчових домішок, до складу яких входить екстракт конюшини, підтверджують її позитивний вплив на кров і загальний кровотік, здатність нормалізувати ліпідний спектр крові тощо [4; 50; 67–69]. Однак прямих експериментальних досліджень, присвячених впливу конюшини лучної на когнітивні процеси і пам'ять, знайти не вдалося, хоча можна припустити, що препарати на основі цієї лікарської рослини можуть впливати на показники пам'яті при церебральному атеросклерозі як основному порушенні діяльності ЦНС і підконтрольних їй систем організму.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В. Н. Руководство по кардиологии / В. Н. Коваленко. – К. : МОРИОН, 2008. – 1403 с.
2. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis / M. Cattaneo // *Thrombosis Hemostatic*. – 1999. – Vol. 81. – P. 65–76.
3. Ярош О. К. Атеросклероз. Огляд проблеми та сучасні погляди на їх вирішення / О. К. Ярош, В. М. Шумейко. – К. : ЕКОРЕГІО-ЕТХі, 2009. – 104 с.
4. Ярош О. К. Сучасні аспекти етіопатогенетичних основ терапії та профілактики атеросклерозу / О. К. Ярош, В. А. Козир, М. В. Солеймані Алігударзі // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2011. – № 1. – С. 13–29.
5. Преферанская Н. Г. Антисклеротические лекарственные средства / Н. Г. Преферанская // *Российский медицинский журнал*. – 2002. – № 5. – С. 28–31.

6. Лесиовская Е. Е. Критерии доклинической оценки эффективности и безопасности лекарственных растительных средств / Е. Е. Лесиовская, Т. Н. Саватеева-Любимова // Биомедицина. – 2011. – № 3. – С. 91–94.
7. Kazakov A. L. Effect of the total flavonoid preparations from clover species on the development of experimental hyperlipidemia / A. L. Kazakov // Pharmacology. – 1980. – Vol. 2. – P. 60–63.
8. Лутай М. И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез / М. И. Лутай // Український кардіологічний журнал. – 2004. – № 1. – С. 22–34.
9. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis / R. Ross // Journal of the American Heart Association. – 1986. – Vol. 90, N 3. – P. 441–488.
10. Macke P. Consigns Pathogenesis of Atherosclerosis / P. Macke // Advances in Clinical Medicine. – 1995. – Vol. 164. – P. 553–558.
11. Ковалев И. А. Дисфункция эндотелия у лиц с ожирением по атеросклерозу наследственностью / И. А. Ковалев // Кардиология. – 2004. – Т. 44, № 1. – С. 134–139.
12. Степанов А. Е. Физиологически активные липиды / А. Е. Степанов, Ю. М. Краснопольский, В. И. Швец. – М.: Наука, 1991. – 136 с.
13. Браун М. Как рецепторы липопротеинов низкой плотности влияют на обмен холестерина и развитие атеросклероза / М. Браун, Дж. Голдстейн; пер. с англ. – М.: В мире науки, 1999. – С. 123–128.
14. Мальшева О. Б. Репрограммирование клеточных ответов макрофагов при атеросклерозе: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. биол. наук / О. Б. Мальшева. – М., 2007. – 19 с.
15. Творогова М. Г. Липидный состав липопротеидов высокой плотности при наследственных гиперлипидопроteinемиях / М. Г. Творогова, П. Н. Васин, Т. А. Рожкова // Вопросы медицинской химии. – 1998. – Т. 44, № 5. – С. 452–459.
16. Климов А. Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева. – СПб.: Наука, 1999. – 505 с.
17. Mark A. C. Pathogenesis of Atherosclerosis / A. C. Mark // American Society of Hematology. – 2005. – Vol. 5. – P. 436–441.
18. Алексеев П. П. Методы диагностики заболеваний сосудов / П. П. Алексеев. – Л.: Медицина, 1971. – 190 с.
19. Gordon T. Diabetes, blood lipids, and the role of obesity in coronary heart disease risk for women / T. Gordon // The FASEB Journal. – 2005. – Vol. 19. – P. 176–194.
20. Шмелева В. М. Гипергомоцистеинемия и полиморфизм гена метилентетрагидрофолат-редуктазы как фактор риска развития артериальных и венозных тромбозов и атеросклеротического поражения сосудов / В. М. Шмелева, С. Н. Капустин // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2001. – № 1. – С. 144–145.
21. Медведев Ж. Холестерин наш друг или враг? / Ж. Медведев // Наука и жизнь. – 2008. – № 1. – С. 43–48.
22. Нарушение кровообращения в головном и спинном мозге / И. В. Дамулин, В. А. Парфенов, А. А. Скородец, Н. Н. Яхно // Болезни нервной системы. – М.: Мир, 1998. – С. 57–85.
23. Мішалов В. Г. Діагностика, патогенез та лікування атеросклерозу судин головного мозку / В. Г. Мішалов, В. А. Черняк, Л. Ю. Гладка // Ліки України. Кардіоневрологія. – 2009. – № 3. – С. 29–31.
24. Шпрах В. В. Особенности клиники, диагностики и лечения цереброваскулярных заболеваний у лиц с облитерирующим атеросклерозом магистральных и периферических артерий / В. В. Шпрах, В. В. Чернявский, И. В. Шаламова // Проблемы клинической ангиологии и сосудистой хирургии. – 1998. – № 1. – С. 100–107.
25. Перова Н. Н. Новые европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом / Н. Н. Перова // Биомедицина. – 2009. – № 3. – С. 128–135.
26. Kannel W. B. Optimal resources for primary prevention of atherosclerotic diseases / W. B. Kannel // Circulation. – 1984. – Vol. 70. – P. 61–65.
27. Путилина М. В. Хроническая ишемия мозга / М. В. Путилина // Лечащий врач. – 2005. – № 6. – С. 28–33.
28. Шмидт Е. В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга / Е. В. Шмидт // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1985. – Т. 85, № 9. – С. 1281–1288.
29. Li D. Changes of heart rate variability and impairment of learning and memory induced by cerebral ischemia/reperfusion in rats / D. Li, C. Y. Du, X. J. Tang // Sheng Li Xue Bao. – 2007. – Vol. 59. – P. 35–41.
30. Forrete F. Prevention of dementia in randomized double blind placebo controlled Systolic hypertension in Europe / F. Forrete, M. Seux, J. Staessen // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 1347–1351.
31. Захаров В. В. Нарушения памяти / В. В. Захаров, Н. Н. Яхно. – М.: Гэотар-Мед, 2003. – 150 с.
32. Фельдман Р. С. Память: як вона працює / Р. С. Фельдман, С. Стівенс // Медицина світу. – 2001. – № 1. – С. 34–40.
33. Lohof A. M. Synapse elimination in the central nervous system: functional significance and cellular mechanisms / A. M. Lohof, N. Delhaye-Bouchaud, J. Mariani // Reviews in the Neurosciences. – 1996. – N 7. – P. 85–101.
34. Стаховская Л. В. Память и ее нарушения / Л. В. Стаховская // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2000. – № 7. – С. 45–49.
35. Аткинсон Р. Человеческая память и процесс обучения / под ред. Ю. М. Забродина, Б. Ф. Ломова; пер. с англ. – М.: Прогресс, 1980. – 528 с.
36. Быков В. А. Поиск, разработка и внедрение новых лекарственных препаратов и организационных форм фармацевтической деятельности / В. А. Быков, В. А. Куркин, Г. Г. Запесочная // Материалы докладов Международной научной конференции. – Томск, 2000. – С. 210–212.
37. Чекман И. С. Фармакология с общей рецептурой / И. С. Чекман. – К.: Рада, 1999. – 456 с.
38. Куркин В. А. Фенилпропаноиды лекарственных растений, распространение, классификация, структурный анализ, биологическая активность / В. А. Куркин // Химия природных соединений. – 2003. – № 2. – С. 87.
39. Ярош О. К. «Гипоэнергетичний синдром» як перспектива медикаментозних шляхів профілактики та лікування гіпертонії, діабету, атеросклерозу та ожиріння, що оснований на нових поглядах їх етіопатогенезу та взаємозв'язку / О. К. Ярош // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 5. – С. 390–392.
40. Захарова Н. О. Фармакоррекция гиперлипидемий / Н. О. Захарова // Российские аптеки. – 2007. – № 21. – С. 22–24.
41. Аронов Д. М. Немедикаментозные методы коррекции гиперлипидемии / Д. М. Аронов // Лечащий врач. – 2002. – № 7. – С. 15–20.
42. Прохорович Е. А. Атеросклероз — лечение, профилактика / Е. А. Прохорович // Медицинская картотека. – 2000. – № 4. – С. 25–31.
43. Дрогозов С. М. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору, студенту: підручник-довідник / С. М. Дрогозов. – Х.: ХАІ, 2007. – 480 с.
44. Korolenko T. A. A review of drug-induced lysosomal disorders of the liver in man and laboratory animals / T. A. Korolenko, P. Schneider, U. Busch // Microsc. Res. Tech. – 1997. – Vol. 36. – P. 253–275.
45. Кузнецов М. Р. Лечение дислипидемии и облитерирующего атеросклероза методами хирургической и консервативной блокады энтерогепатической циркуляции желчных

кислот : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. Р. Кузнецов. – М., 1996. – 19 с.

46. Прокопчук В. С. Унитарная теория атеросклероза / В. С. Прокопчук // Український медичний часопис. – 2002. – № 3. – С. 84–88.

47. Баранов А. П. Опыт применения биологически активной добавки «Атероклефит» для оптимизации липидного обмена и снижения риска развития заболеланий сердечно-сосудистой системы / А. П. Баранов, Н. Р. Миндубаева // Здоровье нации — основа процветания России : материалы науч.-практ. конгр. IV Всероссийского форума. – М., 2008. – Т. 3. – С. 86–88.

48. Ettinger B. Phytoestrogen Supplements for the Treatment of Hot Flashes: The Isoflavone Clover Extract (ICE) Study / B. Ettinger, R. Wallace // American Medical Association. – 2003. – Vol. 290, N 2. – P. 207–214.

49. Носов А. М. Лекарственные растения / А. М. Носов. – М. : ЭКСМО-Пресс, 2001. – 348 с.

50. Цуркан О. О. Отримання та дослідження настоянки та сухого екстракту конюшини лучної / О. О. Цуркан, Т. В. Ковальчук, О. В. Бурмака // Фітотерапія. Часопис. – 2010. – № 1. – С. 91–95.

51. Brattstrom L. Vitamins as homocysteine-lowering agents / L. Brattstrom // J. Nutr. – 1996. – Vol. 126. – P. 1246–1280.

52. Spencer J. P. The impact of fruit flavonoids on memory and cognition / J. P. Spencer // Mendeley. – 2010. – Vol. 104. – P. 40–47.

53. Большая энциклопедия. Лекарственные растения в народной медицине. – М. : АНС, Астрель, 2007. – 960 с.

54. Grassi D. Flavonoids: Antioxidants Against Atherosclerosis / D. Grassi, G. Desideri, C. Ferri // Nutrients. – 2010. – Vol. 2. – P. 889–902.

55. Ming-Shi S. In search of antioxidants and anti-atherosclerotic agents from herbal medicines / S. Ming-Shi, C. Jing-Jing // BioFactors. – 2009. – Vol. 34. – P. 147–157.

56. Ponce M. A. Flavonoids from shoots and roots of *Trifolium repens* (white clover) grown in presence or absence of the arbuscular mycorrhizal fungus *Glomus intraradices* / M. A. Ponce, M. Scervino // Phytochemistry. – 2004. – Vol. 65. – P. 1925–1930.

57. Isoflavones from red clover improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal women / P. J. Nestel, S. Pomeroy, S. Kay [et al.] // Journal Clinical Endocrinology Metabolism. – 1999. – Vol. 84. – P. 895–898.

58. Kazakov A. L. Effect of the total flavonoid preparations from clover species on the development of experimental hyperlipidemia / A. L. Kazakov // Pharmacology. – 1980. – Vol. 2. – P. 60–63.

59. Ивашиш Д. С. Лекарственные растения Украины / Д. С. Ивашиш, З. Ф. Катина, И. З. Рыбачук [и др.]. – К. : Урожай, 1971. – 351 с.

60. Юсупова С. С. Изофлавоноиды и химия пропаноидных соединений / С. С. Юсупова, Э. Х. Батиров // Биохимия. – 1986. – № 5. – С. 639–640.

61. Panickar K. S. Mechanisms underlying the protective effects of myricetin and quercetin following oxygen-glucose deprivation-induced cell swelling and the reduction in glutamate uptake in glial cells / K. S. Panickar, R. A. Anderson // Neuroscience. – 2011. – N 183. – P. 1–14.

62. *Antiinflammatory*, antiproliferative and antiatherosclerotic effects of

quercetin in human in vitro and in vivo models / R. Kleemann, L. Verschuren, M. Morrison [et al.] // Atherosclerosis. – 2011. – N 218. – P. 44–52.

63. *Kaempferol* regulates OPN-CD44 pathway to inhibit the atherogenesis of apolipoprotein E deficient mice / H. B. Xiao, X. Y. Lu, Z. L. Sun, H. B. Zhang // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2011. – N 257. – P. 405–411.

64. *The generation and function of soluble apoE receptors in the CNS* / G. W. Rebeck, M. J. Ladu, S. Estus [et al.] // Mol Neurodegener. – 2006. – N 24. – P. 1–15.

65. *Li S.* Neuroprotective effect of kaempferol against a 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced mouse model of Parkinson's disease / S. Li, X. P. Pu // Biol. Pharm. Bull. – 2011. – N 34. – P. 1291–1296.

66. *Chemical modification of the multitarget neuroprotective compound fisetin* / C. Chiruta, D. Schubert, R. Dargusch, P. Maher // J. Med. Chem. – 2012. – N 55. – P. 378–389.

67. Леонтьева Т. П. Влияние суммы флавоноидов из клевера красного и нута обыкновенного на содержание липидов в крови и печени крыс / Т. П. Леонтьева, А. Л. Казаков, В. Е. Рыженков // Вопросы медицинской химии. – 1979. – № 4. – С. 444–446.

68. Козир В. А. Вплив стандартизованого екстракту конюшини лучної на вміст ліпідів у крові щурів за умов гіперліпідемії / В. А. Козир, М. В. Солеймані-Алігударзі, О. К. Ярош // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2012. – № 2. – С. 26–29.

69. Козир В. А. Динаміка рівня ліпідів крові щурів з експериментальною гіперліпідемією при курсовому призначенні екстракту конюшини лучної / В. А. Козир // Фітотерапія. – 2012. – № 3. – С. 44–48.

УДК 616.13.002.2-004.6

І. В. Сімонова, О. К. Ярош
ПОРУШЕННЯ КОГНІТИВНИХ ПРОЦЕСІВ І ПАМ'ЯТІ
ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ШЛЯХИ ЇХ КОРЕКЦІЇ

В оглядовій статті подано аналіз публікацій, присвячених проблемі атеросклерозу і, особливо, атеросклерозу судин головного мозку. Коротко висвітлені такі важливі питання, як патогенез атеросклерозу, його клінічні прояви, негативний вплив на пам'ять, профілактика та лікування захворювання вже існуючими синтетичними засобами. Окреслена перспектива застосування м'яких, метаболітотропних фітопрепаратів на основі конюшини лучної для профілактики прогресування церебрального атеросклерозу і гіперліпідемії, що може в подальшому загрожувати розвитком деменції, паркінсонізму, хвороби Альцгеймера тощо.

Ключові слова: атеросклероз, пам'ять, фармакотерапія, фітопрепарати.

UDC 616.13.002.2-004.6

I. V. Simonova, O. K. Yarosh
IMPAIRED COGNITIVE PROCESSES AND MEMORY IN ATHEROSCLEROSIS AND PHARMACOLOGICAL WAYS OF THEIR CORRECTION

The review article presents analysis of publications devoted to the problem of atherosclerosis and cerebral atherosclerosis in particular. Such important issues as pathogenesis of atherosclerosis, its clinical manifestations, negative influence on memory, prevention and treatment of the disease existing synthetic agents were briefly shown. It was outlined the perspective of using a soft metabolite tropic phytoagents based on red clover for preventing progression of cerebral atherosclerosis and hyperlipidemia which can threaten with development of dementia, Parkinson, Alzheimer's etc.

Key words: atherosclerosis, memory, pharmacotherapy, herbal medicines.