

# ВПЛИВ ХОЛІНУ на розвиток розладів сну та патогенез хвороби Альцгеймера

Холін як попередник нейромедіатора ацетилхоліну відіграє важливу роль у нейрональних процесах. Зниження активності холінергічних нейронів асоційоване з порушеннями функціонування головного мозку при хворобі Альцгеймера, особливо в осіб похилого віку, що призводить до зниження їхніх когнітивних функцій. До вашої уваги представлено огляд статті «Choline, sleep disturbances, and Alzheimer's disease» авторів V.M. Pak і S. Newton, опублікованої у *Journal of Aging Research & Clinical Practice* (2018; 7: 91–99), де проаналізовано вплив холіну на розвиток розладів сну та патогенез хвороби Альцгеймера.

**П**онад 30 % осіб віком від 80 років страждають на деменцію, найпоширенішою формою якої є хвороба Альцгеймера (ХА) (Muir, 1997). Встановлення чинників ризику розвитку ХА допоможе зменшити її поширеність і сприятиме підвищенню якості життя осіб похилого віку. Дані досліджень свідчать про те, що існує зв'язок між рівнем холіну і процесами сну, розвитком і функціонуванням мозку. Однак, є потреба в подальших дослідженнях, які були б спрямовані на уточнення ролі холіну в процесах депривації/порушення сну та зниження когнітивних функцій.

## Взаємозв'язок між рівнем холіну і порушеннями сну

Розлади сну включають безсоння, порушення дихання, пов'язані зі сном рухові порушення, надмірну денну сонливість (Shi et al., 2017; Cote et al., 2003; Slater and Steier, 2012). Низький рівень холіну асоційований із симптомами сонливості в осіб із підозрою на апное уві сні (Pak et al., 2012). Відомо, що при розладах сну в людини знижується вміст холінвмісного фосфоліпиду плазмалогену (Chua et al., 2017). За даними дослідження, у якому шури під час сну зазнавали переривчастої гіпоксії, зафіксовано зменшення в них імунореактивності до холінацетилтрансферази (ХАТ). Переривчаста гіпоксія під час сну була пов'язана зі зниженням активності цього ферменту через дефіцит холіну, наслідком чого стало зниження продукування ацетилхоліну. Оскільки у тварин виявляли ослаблену просторову робочу пам'ять, ці висновки підтверджують попередні результати кореляції між зменшенням активності ХАТ і порушенням функції пам'яті (Row et al., 2007).

Дані дослідження C.S. Moller-Levet et al. (2013) підтверджують, що зв'язок між порушенням сну і зниженням холінергічної функції нейронів частково зумовлений оксидативним стресом. Недостатня тривалість сну

призводить до підвищення рівня експресії у крові людини генів, пов'язаних з оксидативним стресом, що знижує активність ХАТ і руйнує холінергічні нейрони в організмі мишей і в тканинних культурах (Flavin et al., 1993; McKinney, Jacksonville et al., 2005).

Тобто оксидативний стрес є ймовірним механізмом, через який дефіцит сну призводить до зниження рівня холіну та зменшення активності ХАТ, проте це потребує подальшого вивчення.

## Вплив холіну на структуру сну

Загибель холінергічних нейронів, характерна для розвитку ХА, що призводить до зниження  $\delta$ -активності на електроенцефалограмі (ЕЕГ) під час REM-фази сну (Boissiere et al., 1997; Crowley et al., 2005). Відповідно до холінергічної гіпотези деменції, погіршення мислення та пам'яті при ХА пов'язане з ушкодженням холінергічних нейронів базальних ядер переднього мозку (Muir, 1997). Вони беруть участь в активації кори мозку в разі неспання і в REM-фазі сну (Jones, 2004).

Холінергічні нейрони базального переднього мозку можуть відігравати центральну роль у регулюванні циклу сон/неспання під час REM-фази сну (Buzsaki et al., 1988; Duque et al., 2000).

## Апное під час сну і хвороба Альцгеймера

Дані метааналізу п'яти одномоментних поперечних поглиблених (крос-секційних) досліджень, присвячених зв'язку між обструктивним апное уві сні і ХА, підтвердили, що це порушення вп'ятеро частіше спостерігається у пацієнтів із ХА, ніж в осіб того ж віку з типовим когнітивним функціонуванням (Emamian et al., 2016).

Так, в окремому дослідженні обструктивне апное під час сну було наявне майже в половині з 21 особи з деменцією з імовірною ХА порівняно з 23 здоровими суб'єктами контрольної групи (Reynolds et al., 1985).

Серцево-судинні ускладнення і зниження якості сну, пов'язані з обструктивним апное уві сні, можуть призводити до подальшого розвитку когнітивної дисфункції та посилювати прогресування і тяжкість ХА (Bliwise, 2013).

### Дефіцит холіну при хворобі Альцгеймера

Знижена активність ХАТ й ацетилхолінестерази (АХЕ) — найпоширеніша ознака дефіциту нейротрансмітерів у пацієнтів із ХА порівняно зі здоровими особами (Bartus et al., 1982). Пацієнти з тяжкою ХА демонструють на 85–90 % менший вміст ХАТ та АХЕ, а з помірною — на 35–50 % нижчий рівень активності ХАТ (Giacobini et al., 2003). Водночас зниження рівня синтезу ацетилхоліну корелює значною мірою з погіршенням когнітивної функції у пацієнтів із ХА (Francis, 2005). Дані дослідження концентрації ліпідів у посмертних зразках префронтальної кори підтвердили, що у пацієнтів із ХА спостерігалось значне зменшення концентрації холіну, який є складовою плазмалогену (на 73 %), тоді як вміст інших фосfolіпідів лишився незмінним. Тобто нижчий рівень холіну є характерною особливістю ХА (Igarashi et al., 2005).

У дослідженні J. P. Wisor et al. (2005) із використанням моделі ХА у генетично модифікованих мишей лінії Tg2576 встановлено, що у тварин із зумовленим віком відкладанням у мозку  $\beta$ -амілоїду спостерігалися порушення сну, подібні до таких у пацієнтів із ХА. Вчені припускають, що це може бути пов'язано з холінергічним дефіцитом у мишей зі змодельованою ХА. На цій же моделі було продемонстровано тривалість циркадного періоду понад 24 години і вищу частоту коливань на ЕЕГ під час сну в мишей із ХА, ніж у тварин дикого типу (контрольна група).

Крім того, виявлено кореляцію між генетичними варіантами ХАТ і ХА. К.-W. Kim et al. (2004), проаналізувавши дані пацієнтів із ХА (n = 246) та учасників групи контролю (n = 561) показали, що поліморфізм G +4 А гена ХАТ, у тісній взаємодії з аполіпротеїном Е  $\epsilon$ 4, пов'язаний із вищою в 3,25 рази ймовірністю розвитку ХА. Встановлено, що середній вік початку ХА під час аналізу активності ХАТ був меншим у носіїв генотипу АА, ніж АG або GG, незалежно від наявності алеля аполіпротеїну Е  $\epsilon$ 4 (Kim et al., 2004). Ацетилхолін відіграє значну роль у формуванні та координації пам'яті, зниження його активності в межах холінергічного шляху пов'язане з порушенням пам'яті, зокрема при ХА (Hasselmo, 1999; Micheau, Marighetto, 2011).

За даними рандомізованого подвійного сліпого контрольованого плацебо дослідження Spiers et al. (1996), показники вербальної пам'яті в осіб похилого віку поліпшувалися при вживанні цитиколіну з їжею в дозуванні 1000 мг/добу. В іншому подвійному сліпому дослідженні пацієнти з ХА отримували соєвий лецитин — попередник ацетилхоліну (містить 90 % фосфатидилхоліну й лізофосфатидилхоліну) в дозуванні 20–25 г/добу протягом шести місяців. Результати багаторазових тестів продемонстрували помірне поліпшення показників орієнтації, вербальної пам'яті, самообслуговування тощо (Little et al., 1985).

### Процеси експресії генів і роль холіну в патогенезі хвороби Альцгеймера

У пацієнтів із ХА вивчали процеси експресії генів для оцінювання рівнів ХАТ за допомогою методу гібридизації *in situ* у хвостатому ядрі, лушпинні сочевицеподібного ядра (путамен) і вентральному стріатумі (Boissiere et al., 1997). Його результати засвідчили зменшення активності мРНК ферменту в холінергічних нейронах вентрального стріатуму, особливо в найуразливіших до нейродегенеративного процесу. Зниження рівня експресії мРНК ХАТ (пригнічувальна регуляція) може посилювати загибель холінергічних нейронів смугастого тіла: за допомогою методів імуногістохімії зафіксовано, що їхня кількість зменшується після смерті хворих на ХА (Lehericy et al., 1989; Selden et al., 1994).

Активність та експресію ХАТ у базальних відділах переднього мозку впродовж періодів поведінкової активності та під час сну/неспанья аналізували М.А. Gresco et al. (1999). Отримані результати продемонстрували високий рівень експресії мРНК ХАТ під час REM-фази сну, середній — повільного сну, низький — неспанья.

В. Nadorp et al. (2014) досліджували опосередковане мікроРНК регулювання транскриптів мРНК, задіяних у синтезі ацетилхоліну, його пакуванні у везикули та руйнуванні. Загалом це ті самі мікроРНК, які регулюють деградацію ацетилхоліну, що вказує на новий механізм контролю за холінергічним сигнальним шляхом — за допомогою регуляції деградації АХЕ за участю мікроРНК. Це може стати в нагоді для розуміння як базових, так і трансляційних аспектів розладів, пов'язаних із нейрозапаленням. Адже визначення рівня мікроРНК у крові може бути ідеальним методом, оскільки він є доступним і малоінвазивним. Продемонстровано, що експресія гена в крові щурів супроводжується одночасною експресією близько 56 % генів у тканині мозку (Witt et al., 2013). Дослідження мікроРНК АХЕ має важливе значення для формування методів лікування порушень сну і ХА.

Описано роль холінергічної системи в межах ретикулярної активаційної системи, яка водночас індукує та модулює REM-фазу за висхідними проєкційними шляхами до інтраламінарих ядер таламуса (для модуляції активності таламокортикальних мереж у станах сну/неспанья), а за низхідними — до понтомедулярної ретикулярної формації (Garcia-Rill et al., 2008).

Автори наголошують на потребі проведення подальших досліджень за участю пацієнтів для вивчення зв'язку між роллю холіну та його метаболітів, депривацією/порушеннями сну, такими як обструктивне апное уві сні, та прогресуванням ХА.

### Зв'язок між холіном і когнітивною дисфункцією

Холін відіграє суттєву роль у когнітивних процесах, зокрема тих, що відповідають за пам'ять і навчання (Davies, 1999). Зменшення рівня активності холінергічних нейронів, як правило, пов'язане з аномаліями розвитку головного мозку при ХА, які призводять до зниження когнітивних функцій у таких пацієнтів (Muir, 1997; Zeisel and Blusztajn, 1994). Високоафінний транспортер холіну доставляє його з позаклітинного

простору до пресинаптичних терміналей, у який спосіб забезпечуючи оптимальний синтез ацетилхоліну й холінергічну передачу (Sarter and Parikh, 2005). Тобто зменшення високоафінного поглинання холіну асоційоване зі зниженням здатності виконувати завдання, які потребують підвищеної уваги.

J.M. Cermak et al. (1998) досліджували вплив холіну на розвиток гіпокампа мозку у вагітних щурів лінії Sprague-Dawley. Вчені виявили, що щурів, матерям яких додавали холін до раціону, можна ідентифікувати навіть у старечому віці за показниками функціонування пам'яті. І навпаки, коли у самок під час вагітності спостерігався дефіцит холіну, їхні нащадки мали стійке погіршення показників пам'яті та когнітивну дисфункцію (Zeisel, 2006).

У дослідженні С. Poly et al. (2011) за участю 1391 пацієнта без неврологічних ускладнень виявлено, що додаткове споживання холіну зумовлювало поліпшення вербальної та зорової пам'яті. Холін мав значущий вплив на увагу та пам'ять (Sarter and Parikh, 2005). У рандомізованому контрольованому дослідженні за участю 76 пацієнтів з астмою, які вживали холін у дозуванні 1500 мг двічі на день упродовж шести місяців, зафіксовано пригнічення імунного запалення та окиснювального стресу, відповідно, впливу на когнітивні функції (Mehta et al., 2010).

Механізм дії холіну до кінця не вивчений, потенційним його поясненням є захисний ефект агоніста нікотинового ацетилхолінового рецептора (nAChR) на розвиток запалення органів дихання через холінергічний протизапальний шлях (Gallowitsch-Puerta, Tracey, 2005; Wang et al., 2003).

Вплив холінергічної дисфункції на виникнення когнітивних розладів, як при ХА, може стати важливим біомаркером для виявлення пацієнтів із високим ризиком цих порушень, а тому потребує ретельного подальшого вивчення.

### Дослідження впливу холіну при порушеннях сну та хворобі Альцгеймера

У дослідженні К. Crowley et al. (2005) за участю семи пацієнтів із ХА і восьми учасників групи контролю такого ж віку виявлено різницю між  $\delta$ -хвилями під час сну і патологічною  $\delta$ -активністю. Загибель холінергічних нейронів, яка спостерігається при ХА, може призводити до зниження генерації  $\delta$ -ритмів на фізіологічному рівні. Розмір вибірки був замалий, щоб отримати переконливі висновки. Під час дослідження 145 пацієнтів із доклінічною стадією ХА, якість сну вимірювали протягом двох тижнів за допомогою актиграфа (прилад, що реєструє час сну й неспання).

Відомо, що поганий сон може позначатись на відкладенні амілоїду, оскільки хронічний дефіцит сну підвищує нейрональну активність, призводячи до надлишку розчинного  $\beta$ -амілоїду, внаслідок чого можуть утворитися амілоїдні бляшки (Ju et al., 2013). Проте у дослідженні не вивчали інші маркери доклінічної стадії ХА, зокрема рівень холіну або активність ХАТ/АХЕ. А також не оцінювали зв'язок інших пов'язаних зі сном змінних, окрім якості та кількості сну, із відкладанням амілоїду.

Так, у дослідженні К.Е. Мое et al. (1995) у 78 пацієнтів із ХА та 38 здорових суб'єктів контрольної групи за допомогою короткої шкали оцінювання психічного статусу (MMSE) та шкали оцінювання деменції (DRS) визначали показники пам'яті, когнітивного і щоденного функціонування, пов'язані зі сном. Переважно час неспання протягом ночі та триваліші затримки REM-фази сну асоціювалися з порушенням когнітивних функцій і холінергічним дефіцитом у пацієнтів із ХА.

### Роль холіну в терапії хвороби Альцгеймера

За даними рандомізованого контрольованого дослідження Р.А. Spiers et al. (1996), у пацієнтів із ХА, які отримували цитиколін у дозуванні 2000 мг/добу, спостерігали краще негайне та відтерміноване відновлення показників пам'яті порівняно з особами з групи плацебо. Дані чотирьох клінічних досліджень, у яких пацієнти з ХА отримували цитиколін, підтвердили, що вони досягали кращих показників за шкалами оцінювання когнітивної функції порівняно з учасниками контрольних груп (Sacabelos et al., 1996; Alvarez et al., 1999).

Лікування пацієнтів із легкою та помірною формами ХА холіну альфосцератом у дозуванні 400 мг тричі на день протягом 90 днів сприяло суттєвому поліпшенню стану при оцінюванні за MMSE, шкалою глобального погіршення когнітивних функцій (GDS), шкалою оцінювання ХА (ADAS) і шкалою оцінювання загального клінічного враження (CGI). Зокрема, у групі плацебо показники лишалися незмінними або погіршувалися (De Jesus Moreno Moreno, 2003). У декількох дослідженнях виявлено позитивні результати при вживанні добавок холіну альфосцерату в пацієнтів із ХА (Amenta et al., 2001). На думку авторів, не всі аспекти утворення й метаболізму холіну та його впливу на біосинтез ацетилхоліну уточнені. Імовірно, що різні холінергічні попередники можуть мати неоднакові ефекти, необхідно продовжити його вивчення для отримання достовірних доказових даних щодо визначення ефективного лікування пацієнтів із ХА.

### Висновок

Аналізуючи несприятливий вплив порушень сну на холінергічний шлях, низького рівня холіну/ХАТ/АХЕ на перебіг ХА та її зв'язок із низькою якістю сну, автори статті наголошують, що лише в небагатьох дослідженнях вивчали кореляцію між розладами сну, холінергічним шляхом і ХА. Вивчення змін у холінергічних системах та їхнього впливу на пам'ять, зв'язків порушення сну, холіну та ХА потребує масштабних клінічних досліджень. Зокрема, йдеться про механізм, за яким недостатній сон може чинити вплив на холінергічний шлях. Чи знижує порушення сну рівень холіну\* й активність ХАТ/АХЕ через окиснювальний стрес, запалення тощо. А також, що погіршує роботу нейромедіаторів або функціонування частин мозку через порушення сну, які відіграють суттєву роль у процесах пам'яті та уваги.

Підготувала **Олена Коробка**

①

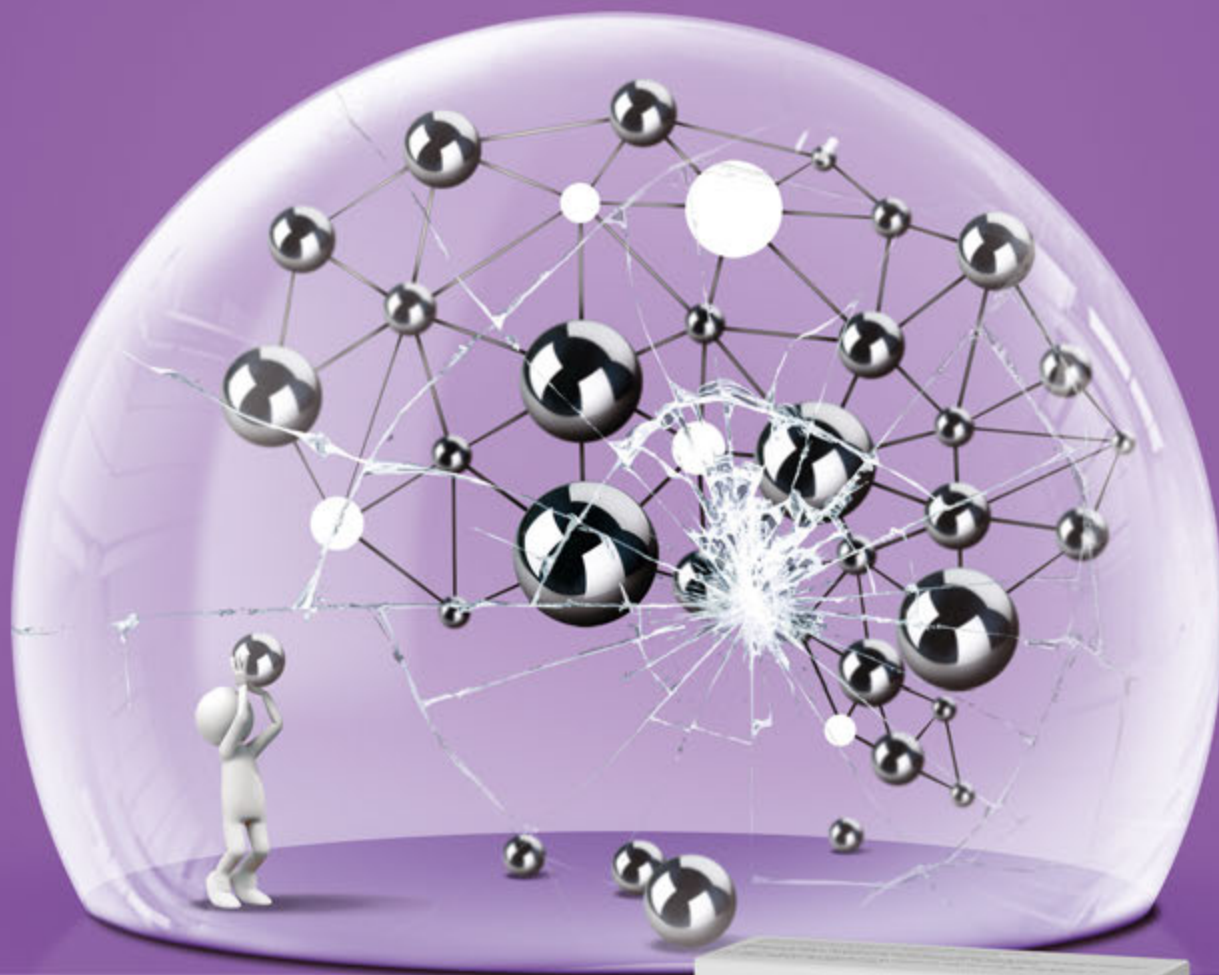
\* Один із препаратів холіну альфосцерату, що представлений сьогодні на фармацевтичному ринку України, зареєстровано під торговельною назвою Центролін (ПАТ НВЦ «Борщівський ХФЗ»).



Choline alfoscerate

# ЦЕНТРОЛІН

Захист та відновлення нервових клітин



- **Подвійний механізм дії:**
  - покращує холінергічну передачу
  - збільшує пластичність нейрональних мембран
- **Відновлює порушений церебральний метаболізм**
- **Відновлює когнітивні функції та поведінкові реакції**



Коротка інформація про лікарський засіб Центролін. Склад. 1 ампула містить холіну альфосцерату 1000 мг. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Засоби, що діють на нервову систему. Парасимпатоміметики. Холіну альфосцерат. Код АТХ N07A X02. Показання. Гострий період тяжкої черепно-мозкової травми. Дегенеративно-інволюційні мозкові психоорганічні синдроми або вторинні наслідки цереброваскулярної недостатності у людей літнього віку. Протипоказання. Гіперчутливість до компонентів препарату. Психотичний синдром, тяжке психомоторне збудження. Спосіб застосування та дози. При гострих станах вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно (повільно) по 1 г на добу протягом періоду від 15 до 20 днів. Побічні реакції. Реакції у місці введення, тривога, ажитація, безсоння, нудота зниження артеріального тиску. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. РП № UA/16059/01 /01 від 12.06.2017. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для лікарів та медичних установ. Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17. Тел: (044) 205-41-23, 497-71-40 [www.bcpr.com.ua](http://www.bcpr.com.ua)