

## БИОТРЕДИН® В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**Е. Шешегова**<sup>1</sup>, кандидат фармацевтических наук,

**Е. Тюкина**<sup>1</sup>,

**Я. Нарциссов**<sup>1</sup>, кандидат физико-математических наук,

**Т. Потупчик**<sup>2</sup>, кандидат медицинских наук,

**О. Веселова**<sup>2</sup>, кандидат медицинских наук

<sup>1</sup>НИИ цитохимии и молекулярной фармакологии, Москва

<sup>2</sup>Красноярский государственный медицинский университет

им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

**E-mail:** potupchik\_tatyana@mail.ru

*Представлены результаты клинического исследования лекарственного препарата Биотредин® у детей и подростков (всего 103 человека) на базе Всероссийского научно-исследовательского центра гигиены и профилактики заболеваний детей, подростков и молодежи. У 1/3 обследованных при отсутствии вегетативных реакций препарат вызывал улучшение настроения, уверенности в себе, увеличение объема кратковременной памяти, позитивно влиял на функцию внимания и гемодинамические показатели.*

**Ключевые слова:** психотерапия, Биотредин®, подростки, девиантное поведение, память, внимание.

Состояние психического здоровья детей и подростков имеет важное значение для обеспечения и поддержки устойчивого развития любого общества. Чем раньше выявляются дети с неустойчивой психикой и чем раньше они получают соответствующую комплексную медико-психолого-педагогическую помощь, тем выше вероятность их хорошей школьной адаптации и ниже риск возникновения дезадаптивного поведения [11].

К сожалению, в последние годы отмечается тенденция к росту числа подростков с отклонениями от нормы в развитии и поведении, сопровождающимися нарушениями эмоциональной, волевой и интеллектуальной регуляции [13]. Согласно данным научных наблюдений, возрастает в основном распространенность пограничных невротических и личностных расстройств [1].

В современном мире одно из самых грозных явлений — нарастающая наркотизация населения, обусловленная нестабильностью жизни, усилением психоэмоционального напряжения, увеличением частоты невротических и пограничных форм психических расстройств, что нарушает адаптационные возможности, ведет к развитию девиантных форм поведения, суицидам, ранней алкоголизации и наркотизации, в том числе — у детей и подростков.

Еще в 60-е годы прошлого века ученые занялись изучением возможности создания лекарственных препаратов, которые бы способствовали интеграции высшей нервной деятельности головного мозга. С 1972 г. такие препараты стали называть ноотропными. По замыслу их создателей, ноотропы должны были способствовать улучшению памяти, концентрации внимания, повышению обучаемости и стимулировать активность без отрицательного воздействия на центральную и периферическую нервную систему.

Сегодня в детской практике используют разные ноотропы: производные циклической гамма-аминомасляной кисло-

ты (ГАМК) – пирацетам и холинергические средства (холина альфосцерат); препараты смешанного типа с широким спектром действия (нейропротекторы) – активаторы метаболизма мозга (ацетил-L-карнитин); вещества, влияющие на систему ГАМК (пантогам, пикамилон, фенибут). Однако применение ноотропов может иметь ограничения [6, 7].

Важную роль в функционировании организма играют аминокислоты как материал для синтеза белков и источник разнообразных метаболитов, в том числе нейромедиаторов. Так, тирозин – источник L-DOPA, дофамина, норадреналина и адреналина, а триптофан – предшественник серотонина [19]. Некоторые аминокислоты сами являются нейромедиаторами. Например, глутамат и аспартат – возбуждающие нейромедиаторы, а глицин и ГАМК – тормозные [17, 18]. Дисбаланс аминокислот в биологических жидкостях возникает, когда нарушается их поступление из пищеварительной системы в кровь, проникновение в нервную систему через гематоэнцефалический барьер и метаболизм в нервной системе. Результат этих процессов – недостаточные или избыточные уровни нейромедиаторов и зависящие от этого неврологические нарушения [2].

Важнейшее направление развития современной фармакологии – создание новых лекарственных средств, воздействующих на патологический процесс путем активизации внутренних физиологических реакций, которыми природа наградила человека. Принципиальная особенность таких лекарственных препаратов (метаболитов) – стабильность терапевтического воздействия и безопасность. Их создание базируется на фундаментальных сведениях о метаболических процессах, которые происходят в организме в норме, при патологии и лекарственной терапии препаратами-ксенобиотиками.

Внедрение Глицина в практическое здравоохранение показало широкий спектр его фармакологических эффектов (антистрессовое действие; нормализация состояния нервной системы в период возбуждения, переутомления или общей астении – мягкое седативное действие; улучшение умственной работоспособности и памяти – ноотропное действие; антитоксическое действие при химических, в том числе – алкогольных интоксикациях) [8, 9].

Сегодня перечень ноотропов пополнился комплексом треонин–пиридоксин, разработанным российскими учеными Медицинского научно-производственного комплекса (МНПК) «БИОТИКИ». Препарат получил торговое название Биотредин® и применяется как безопасный стимулятор мозговой активности, а также как эффективный и безопасный препарат для лечения алкогольной зависимости.

L-треонин и пиридоксин (витамин B<sub>6</sub>) – естественные вещества для живого организма. L-треонин является структурным элементом центральной нервной системы (ЦНС) и представляет собой незаменимую аминокислоту, которую организм может получить только извне. Треонин имеет большое значение для функционирования ряда нейротрансмиттерных систем, в частности рецепторов глутамата в ЦНС. В формировании и функционировании головного мозга человека исключительную роль играет серин-треонинкиназа, которая обеспечивает восприятие многих воздействий на нейрон и трансформацию внешних сигналов в стимулы, обеспечивающие процессы развития нервной ткани [21]. Считается, что именно благодаря серин-треонинкиназе осуществляется воздействие на нервную ткань широкого спектра таких ростовых факторов, как инсулиноподобный, мозговой нейротрофический фактор и некоторые другие

[22]. В силу своих метаболических эффектов треонин опосредованно (через синтез ряда соединений, принимающих участие в функционировании ЦНС, в частности в регуляции обмена нервных импульсов между нейронами) влияет на процессы консолидации памяти, усвоения информации. Он оказывает биологическое действие на организм: активизирует обмен веществ в тканях, повышает интеллектуальные способности, общую работоспособность, снимает психоэмоциональное напряжение, помогает устранить тягу к алкогольным напиткам, способен быстро и эффективно купировать абстинентный синдром [12].

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что витамины группы B, в частности пиридоксин, вовлечены в разнообразные метаболические процессы, протекающие в нервной ткани. Во многих случаях их введение в организм способствует нормализации обмена веществ, стимулирует протекание в нервной ткани репаративных процессов в условиях повреждения, например способствует восстановлению проведения импульса по поврежденным нервным волокнам [16, 20]. Витамин B<sub>6</sub> давно используется в медицине как эффективное средство, стимулирующее процессы обмена веществ. Благодаря достаточному количеству пиридоксина организм получает защиту от резкого изменения количества глюкозы, когда надпочечники выделяют в кровь большое количество адреналина, что сопровождается существенным повышением уровня сахара в крови. Многие исследователи полагают, что агрессивность – своеобразный природный механизм, благодаря которому возрастает доступность энергетического материала для клеток ткани. Пиридоксин – главный катализатор процесса обмена аминокислот и синтеза большей части нейромедиаторов, потому его основная функция – активизация метаболизма в мозговых тканях [23].

L-треонин в присутствии пиридоксина под действием треониндегидратазы распадается на аминокислоту глицин и ацетальдегид (уксусную кислоту), которые стимулируют процессы торможения и одновременно – окислительно-восстановительные реакции, процессы дыхания и синтеза аденозинтрифосфата в клетках, благодаря чему препарат способен улучшать краткосрочную и долгосрочную память, повышать умственную работоспособность, уменьшать психоэмоциональное напряжение, повышать и нормализовывать содержание эндогенного ацетальдегида, в результате чего уменьшаются проявления абстинентного синдрома при алкоголизме и снижается тяга к алкогольным напиткам [5].

Биотредин® применяется у взрослых и детей. Основные показания к этому – снижение умственной работоспособности; ухудшение памяти и концентрации внимания; хронический алкоголизм. Являясь комплексным препаратом, он обладает уникальными фармакокинетическими свойствами – его действие проявляется уже через 10–15 мин после сублингвального приема рекомендованной терапевтической дозы. Метаболизм в организме – полный, до конечных продуктов. Препарат не аккумулируется в организме. Биотредин® не оказывает выраженного седативного действия, не вызывает заторможенности, сонливости, апатии, привыкания и синдрома отмены. Основным преимуществом Биотредина® перед другими препаратами со сходным фармакологическим эффектом практикующие врачи считают его быстрое воздействие на нейроны, отсутствие в нем сахара, возможность применения у детей любого возраста и доступность [12].

Получив хорошие результаты при клинических испытаниях Биотредина® у взрослых, а также подтверждение его полной безопасности, исследователи приняли решение о его клинических испытаниях у детей и подростков (n=103) на базе Всероссийского научно-исследовательского центра гигиены и профилактики заболеваний детей, подростков и молодежи.

В педиатрической практике Биотредин® применялся для коррекции нервно-психического статуса в пубертатном периоде, что дало возможность облегчить течение этого периода и избежать кризисных ситуаций. Препарат назначали детям в возрасте до 3 лет из расчета 2 мг/кг, подросткам – по 1–2 таблетки под язык на 3–10 дней. Курсы лечения повторялись в зависимости от клинической ситуации [3, 4, 10, 14, 15].

Для изучения острого влияния Биотредина® на самочувствие, эмоциональное состояние, умственную работоспособность были обследованы 64 подростка 16–17 лет. Через 30 мин после однократного приема пациентом 0,2 г препарата проводили основную серию исследований: оценку уровня и динамики работоспособности с помощью таблиц Крепелина; определение объема кратковременной памяти и внимания (тест Шульте); оценку динамики эмоционального состояния (цветовой тест Люшера), степени экстравертизма и нейротизма.

У 25% обследованных через 5–10 мин наблюдали покраснение лица, усиленное потоотделение. В эту группу вошли учащиеся, часто употребляющие алкоголь, а также подростки, испытывающие к нему тягу, но пытающиеся избегать пьяных компаний.

У 32,8% обследованных при отсутствии вегетативных реакций препарат вызвал улучшение настроения, уверенность в себе (в основном в эту группу вошли подростки-экстраверты с высоким нейротизмом). Однако у 4 (8,7%) юношей возникли ощущения угнетенности, недовольства собой. У остальных явной реакции на препарат не наблюдалось.

У 1/3 испытуемых (у тех, у кого прием препарата либо не вызывал никакой реакции, либо улучшал самочувствие и настроение) отмечено увеличение объема кратковременной памяти.

Биотредин® позитивно влиял на функцию внимания подростков независимо от типа их реакции на прием препарата (см. таблицу). В значительном числе случаев время переключения внимания сокращалось в  $\geq 1,5$  раза с параллельным уменьшением числа ошибок при выполнении теста Шульте. При этом ранговая корреляция между скоростью и точностью работы была особенно высокой у подростков, часто употребляющих алкоголь и ответивших специфической вегетативной реакцией на прием препарата, а наиболее низкой – у отметивших ухудшение настроения.

У подростков после однократного приема Биотредина® выявлено также повышение

умственной работоспособности. Увеличилась скорость счета цифр в таблице Крепелина (соответственно  $431,70 \pm 36,14$  и  $352,80 \pm 18,42$  с), однако различие недостоверно ( $p > 0,05$ ).

Установлено положительное влияние препарата на гемодинамические показатели. В частности, отмечено некоторое урежение пульса (при наличии исходной тахикардии), а также нормализация систолического АД у 40% подростков через 40–60 мин после приема препарата (при исходных показателях в диапазоне 150–130 мм рт. ст.).

Характеристика неспецифической резистентности базировалась на материалах обследования 59 подростков, отобранных из общего числа испытуемых и поделенных на 4 группы в зависимости от реакции на препарат (см. таблицу).

Изменения в системе неспецифической защиты организма у подростков 1-й группы носили неадекватный характер (снижение исходно повышенного содержания лизоцима слюны у всех испытуемых с  $92,52 \pm 4,54$  до  $36,00 \pm 7,52$  мкг/мл). Вероятно, это связано с нарушением неспецифической регуляции иммунологических функций под действием нейрогуморальных систем. После приема Биотредина® неадекватная реакция на умственную нагрузку сохранилась – содержание лизоцима в слюне снизилось до  $32,84 \pm 5,32$  мкг/мл.

У части подростков 2-й группы исходный уровень лизоцима соответствовал возрастной физиологической норме –  $59,14 \pm 2,30$  мкг/мл и реакция на умственную нагрузку была адекватной – уровень лизоцима повысился до  $77,64 \pm 3,20$  мкг/мл, причем Биотредин® не вызвал существенных изменений в состоянии системы неспецифической защиты организма. У 2-й части группы изначальное содержание лизоцима в слюне было гораздо выше возрастной физиологической нормы ( $118,44 \pm 3,63$  мкг/мл). Умственная нагрузка вызвала достаточно резкое снижение изучаемого показателя до  $70,12 \pm 2,84$  мкг/мл, что указывает на неадекватную реакцию (неспецифическую резистентность). Оценивая влияние препарата Биотредин® на состояние иммунореактивности у этой части подростков, следует отметить, что умственная нагрузка после приема препарата частично изменила реакцию системы естественной защиты организма, о чем свидетельствует среднее содержание лизоцима в слюне ( $98,23 \pm 6,94$  мкг/мл).

**Характеристика внимания и его динамики у подростков с разным типом реакции на лекарственный препарат Биотредин® (исследование внимания с помощью теста Шульте); M $\pm$ m**

Группа	Показатель	Исходные данные	Через 30 мин после приема препарата	p
1-я (специфическая реакция); n=16	Общее время выполнения теста, с	421,30 $\pm$ 22,88	302,90 $\pm$ 23,01	<0,01
	Время переключения внимания, с	142,60 $\pm$ 13,67	83,8 $\pm$ 10,5	<0,05
	Число ошибок	6,20 $\pm$ 1,51	2,00 $\pm$ 0,88	<0,05
2-я (улучшение настроения); n=22	Общее время выполнения теста, с	378,20 $\pm$ 20,65	297,30 $\pm$ 13,75	<0,01
	Время переключения внимания, с	137,80 $\pm$ 12,98	85,9 $\pm$ 12,1	<0,01
	Число ошибок	5,30 $\pm$ 1,02	2,50 $\pm$ 0,79	<0,05
3-я (ухудшение настроения), n=6	Общее время выполнения теста, с	419,00 $\pm$ 28,78	400,10 $\pm$ 25,38	>0,05
	Время переключения внимания, с	145,50 $\pm$ 17,88	137,00 $\pm$ 17,46	>0,05
	Число ошибок	6,60 $\pm$ 1,14	2,80 $\pm$ 0,54	<0,05
4-я (без изменений), n=20	Общее время выполнения теста, с	474,0 $\pm$ 32,4	285,429 $\pm$ 30,490	<0,01
	Время переключения внимания, с	136,30 $\pm$ 22,18	97,50 $\pm$ 15,62	<0,05
	Число ошибок	4,70 $\pm$ 0,84	2,00 $\pm$ 0,53	<0,05

Исходный показатель неспецифической резистентности организма испытуемых 3-й группы соответствовал возрастной физиологической норме ( $57,60 \pm 3,18$  мкг/мл), и их реакция была адекватной — уровень лизоцима повышался до  $76,50 \pm 2,63$  мкг/мл. Прием препарата не вызвал у них существенных изменений показателя иммунореактивности лизоцима слюны ( $89,70 \pm 1,44$  мкг/мл). Аналогичная реакция наблюдалась и у 20 подростков, не испытывавших субъективных ощущений после приема препарата Биотредин® (4-я группа). Исходно содержание лизоцима в слюне у этих испытуемых соответствовало возрастной физиологической норме ( $55,36 \pm 1,86$  мкг/мл). Следует также отметить, что в этой группе разброс исходного содержания лизоцима в слюне был наименьшим, а реакция на умственную нагрузку практически отсутствовала (изучаемый показатель практически не изменился —  $59,8 \pm 2,3$  мкг/мл). Прием препарата не оказал существенного влияния на содержание лизоцима в слюне, которое составило  $62,34 \pm 1,86$  мкг/мл.

Таким образом, лекарственный препарат Биотредин® рекомендован к широкому медицинскому применению у детей и подростков:

- для распознавания подростков, часто употребляющих алкоголь или испытывающих тягу к нему;
- как препарат, оказывающий отчетливое положительное влияние на психоэмоциональное состояние подростков с высоким нейротизмом, эмоциональным стрессом, не употребляющих или редко употребляющих алкоголь; специфичность действия препарата в значительной степени определяется исходным психоэмоциональным состоянием подростков;
- в качестве средства:
  - резко улучшающего функцию внимания у детей как часто употребляющих алкоголь, так и не употребляющих (возрастает скорость и точность работы с переключением внимания);
  - оказывающего умеренное позитивное влияние на гемодинамические показатели (пульс, АД) при выполнении интеллектуальной работы в условиях психоэмоционального напряжения;
- для курсового лечения детей с глубокой задержкой психического развития; Биотредин® принимают по 100 мг 3 раза в день в сочетании с Глицином (Глицин, через 10–15 мин — Биотредин®); наибольший эффект достигается в случае применения Биотредина® в сочетании с Глицином длительными курсами (до 2 мес и более) [23].

## Литература

1. Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М. и др. Оценка нервно-психического здоровья и психофизиологического статуса детей и подростков при профилактических медицинских осмотрах. Пособие для врачей / М., 2005; 109.
2. Горина А.С., Колесниченко Л.С. Аминокислоты сыворотки крови и мочи у детей с синдромом Аспергера // Сиб. мед. журн. — 2011; 7: 69–73.
3. Комиссарова И.А., Яздовская С.В. Целесообразность использования фармацевтических препаратов Биотредина® и глицина для профилактики ранней алкоголизации и наркотизации подростков. IV нац. конгресс «Человек и лекарство», М., 1997; 63.
4. Комиссарова И.А., Яздовская С.В. и др. Применение Глицина и Биотредина в пубертатном возрасте. V Росс. нац. конгресс «Человек и лекарство». М., 1998; 284.
5. Малиновский А.В. Является ли треонин незаменимой аминокислотой для человека? // Научные обзоры. — 2011; 41 (4): 116–9.
6. Потупчик Т.В., Веселова О.Ф., Эверт Л.С. и др. Коррекция когнитивных нарушений у детей с использованием ноотропных препаратов // Обозрение психиат. и мед. психол. — 2015; 3: 109–13.
7. Потупчик Т.В., Веселова О.Ф., Эверт Л.С. Ноотропные препараты при нарушениях когнитивных функций у детей // Врач. — 2016; 4: 75–8.
8. Потупчик Т.В., Эверт Л.С., Веселова О.Ф. и др. Профилактика и коррекция нарушений адаптационно-приспособительных процессов у детей // Медицинская сестра. — 2016; 3: 54–5.
9. Потупчик Т.В., Веселова О.Ф., Эверт Л.С. и др. Спектр фармакологических эффектов глицина // Врач. — 2015; 12: 14–7.
10. Применение метаболитного препарата Биотредин® для профилактики и лечения наркологических заболеваний и функциональных нарушений у детей и подростков. Информ. письмо Комитета здравоохранения Правительства Москвы № 2218/287. М., 2000; 117–8.
11. Ранние проявления психических заболеваний у детей и подростков: методические рекомендации / Тюмень, 2010.
12. Умарова Х.Я., Чугунов А.В., Казаков А.Ю. Применение Биотредина в практике невролога // Неврол. и психиатр. — 2014; 94 (6): 49–52.
13. Филиппова Е.А. Ранняя диагностика невротических и патохарактерологических расстройств у школьников // Педиатрия. — 2011; 90 (2): 138–41.
14. Яздовская С.В., Комиссарова И.А. и др. Применение Биотредина® при амбулаторном лечении больных с различными формами патологии влечения. V Росс. нац. конгресс «Человек и лекарство». М., 1998; 245.
15. Яздовская С.В., Пивоварова Е.У. и др. Применение Биотредина® для подавления влечения к наркотическим средствам. IV Росс. нац. конгресс «Человек и лекарство». М., 1997; 149.
16. Caram-Salas M., Reyes-Garcia G., Medina-Santillán R. et al. Thiamine and cyanocobalamin relieve neuropathic pain in rats: synergy with dexamethasone // Pharmacology. — 2006; 77 (2): 53–62.
17. Cohen B. GABA-transaminase, the liver and infantile autism // Med. Hypotheses. — 2001; 57 (6): 673–4.
18. Connors S., Crowell D. Secretin and autism: the role of cysteine // J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. — 1999; 38 (7): 795–6.
19. Kaáuzna-Czaplińska J., Michalska M., Rynkowski J. Determination of tryptophan in urine of autistic and healthy children by gas chromatography/mass spectrometry // Med. Sci. Monit. — 2010; 16 (10): 488–92.
20. Kuwabara S., Nakazawa R., Azuma N. et al. Intravenous methylcobalamin treatment for uremic and diabetic neuropathy in chronic hemodialysis patients // Intern. Med. — 1999; 38 (6): 472–5.
21. Takei N., Nawa H. mTOR signaling and its roles in normal and abnormal brain development // Front. Mol. Neurosci. — 2014; 7: 28–33.
22. Yao J., Sun J., Zhao Q. et al. Neuregulin-1/ErbB4 signaling regulates Kv4.2-mediated transient outward K<sup>+</sup> current through the Akt/mTOR pathway // Am. J. Physiol. Cell Physiol. — 2013; 305 (2): 197–206.
23. Описание препарата Биотредин® (Biotredin). Энциклопедия РЛС: инструкция по применению и состав, отзывы, противопоказания. [http://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_5778.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_5778.htm)

## BIOTREDIN® IN PEDIATRIC PRACTICE

**E. Sheshegova**<sup>1</sup>, Candidate of Pharmaceutical Sciences; **E. Tyukina**<sup>1</sup>; **Ya Nartsissov**<sup>1</sup>, Candidate of Physical and Mathematical Sciences; **T. Potupchik**<sup>2</sup>, Candidate of Medical Sciences; **O. Veselova**<sup>2</sup>, Candidate of Medical Sciences  
<sup>1</sup>Research Institute of cytochemistry and molecular pharmacology, Moscow  
<sup>2</sup>Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

The paper gives the results of a clinical trial of Biotredin® used to treat children and adolescents (a total of 103 people) at the All-Russian Research Center for Hygiene and Prevention of Diseases in Children, Adolescents, and Young Adults, USSR Academy of Medical Sciences. Without causing autonomic reactions, the drug improved mood and self-confidence, increased short-term memory span, and positively affected attention and hemodynamic parameters in one-third of the examinees.

**Key words:** psychotherapy, Biotredin®, adolescents, deviant behavior, memory, attention.