

НЕЙРОРЕПАРАЦИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРОБЛЕМУ

С.В. Прокопенко, Е.Г. Шанина, М.М. Петрова, Е.Ю. Можейко
ГБОУ ВПО «Красноярский ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск

В обзоре обсуждаются фундаментальные биологические процессы нейропротекции, нейрорепарации и нейрогенеза. Описаны естественные пути активации защитных механизмов, противодействующих повреждающим факторам. На основании принципов доказательной медицины рассматриваются возможности фармакологической модуляции процессов нейродегенерации/нейрорепарации, предотвращения апоптозных механизмов. Приводятся сведения об эффективности нейропептидного препарата Целлекс (полипептиды из головного мозга эмбрионов свиней) в лечении больных, перенесших инсульт. Подчеркивается, что предполагаемый механизм действия препарата расширяет возможности его терапевтического применения: время его назначения больному ишемическим инсультом не ограничивается первыми часами или минутами от момента развития заболевания, а пролонгируется на значительно больший период времени.

Ключевые слова: нейропротекция, нейрорепарация, нейропластичность, нейротрофические препараты, Целлекс

This review discusses the fundamental biological processes of neuroprotection, neurorestoration, and neurogenesis. Natural pathways of activation of protective mechanisms, counteracting damaging factors are described. Based on principles of evidence-based medicine, the possibility of pharmacological modulation of neurodegeneration/ neurorestoration, and prevention of apoptotic mechanisms are considered. Information on the effectiveness of the neuropeptide drug Cellex (polypeptides of the brain of pig embryos) in the treatment of stroke patients is provided. It is emphasized that the proposed mechanism of action of the drug enhances its therapeutic use: the time of his appointment to the patient with ischemic stroke is not limited to the first minutes or hours from onset, and extended for a much greater period of time.

Key words: neuroprotection, neurorestoration, neuroplasticity, neurotrophic drugs, Cellex

Привлекаем внимание к процессам, происходящим в остром и восстановительном периодах инсульта, интенсивное развитие технологий нейрореабилитации, развитие принципов доказательной медицины – все это приводит к пониманию необходимости системного анализа нейропластичности, лежащей в основе как восстановления, так и компенсации (полной или частичной) утраченных неврологических функций.

Обратимся к терминологии, описывающей физиологические и патофизиологические процессы со стороны нервной ткани, возникающие в здоровом организме и в ответ на повреждение мозга:

- **Нейропластичность** – совокупность различных процессов ремоделирования синаптических связей, направленных на оптимизацию функционирования нейрональных сетей [1], играет решающую роль в процессе фило- и онтогенеза, а также в поддержании функционирования уже сформированных нейрональных сетей и после повреждения структур нервной системы, в ходе вос-

становления утраченных функций. В широком понимании нейропластичность представляет собой способность нервной системы отвечать на внутренние и приходящие извне организмы стимулы путем реорганизации своей структуры, функций и связей на разных уровнях – от молекулярно-клеточного до системного и поведенческого, которая реализуется в ходе развития организма в ответ на окружающие воздействия, при процессах обучения, в ответ на болезнь, ту или иную терапию [2].

- **Нейротрофика, нейрорепарация** – естественный процесс, подразумевающий постоянство правильной экспрессии ДНК и сохранение нормального фенотипа клетки. Особенности восстановления клеток после повреждения включают внутриклеточную (восстановление структур клетки) и клеточную регенерацию (путем деления и дифференцировки клеток). В течение длительного времени считалось, что нейроны не способны к регенерации [3]. Более поздние исследования доказали, что возможна как внутриклеточная регенерация

нейронов, так и дифференцировка новых клеток из предшественников (нейрогенез). Регенерацию поврежденных тканей (т.е. их восстановление) подразделяют на репаративную и патологическую. Репаративная регенерация (репарация) – восстановление поврежденных тканей, при котором процесс регенерации протекает нормально, хотя и быстрее физиологической регенерации. Патологическая регенерация – восстановление поврежденных тканей, при котором ход регенерации нарушен.

- **Нейропротекция** – комплекс механизмов, противодействующих повреждающим факторам. Так, нейропротекция мозга после ишемического поражения может быть определена как стратегия или комбинация стратегий, которые прерывают и уменьшают последствия биохимических и молекулярных сдвигов, которые, если им не противодействовать, значительно и необратимо увеличат размер ишемического повреждения [4].
- **Нейрогенез** – формирование из стволовых клеток новых клеток нервной

ткани (нейронов, астроцитов и олигодендроцитов). Вопреки утверждению, будто новые нейроны не способны образовываться в головном мозге млекопитающих, недавно было доказано, что нейрогенез все-таки происходит в области обонятельной луковицы, зубчатой борозды и даже в неокортексе. Эти новые нейроны, возможно, играют определенную роль в процессе обучения и запоминания, реализуемом посредством модуляции нейросинаптических связей, возникновения новых контактов и формирования нейрональных сетей [5].

Данные фундаментальные биологические процессы не имеют четко выраженных границ, их механизмы сходны и взаимосвязаны. Тем не менее все эти защитные механизмы могут быть запущены естественным путем или активированы фармакологически.

Какие же патологические изменения в нервной системе активизируют естественные защитные механизмы или требуют коррекции извне? Наиболее понятны механизмы развития «пато-

биохимического ишемического каскада», обусловленные запуском анаэробного пути метаболизма глюкозы, накоплением в клетках молочной кислоты, развитием лактат-ацидоза, внутриклеточным накоплением ионов кальция. В результате поломки ионных насосов и накопления в клетках натрия, хлора и воды развивается цитотоксический отек. Избыточный выброс в синаптическую щель возбуждающих нейротрансмиттеров глутамата и аспартата приводит к развитию глутаматной эксайтотоксичности. В конечном итоге активируются механизмы апоптоза и протеолиза [6].

Ангио-, нейро-, синаптогенез, активация неповрежденных участков мозга – нейропластическая компенсаторная реакция в ответ на повреждение мозга. До сих пор недостаточно изучена роль нейроваскулярного комплекса после повреждения мозга. Три взаимосвязанных процесса в нейрорепарации – ангио-, нейрогенез и синаптическая пластичность – имеют место в нормальном мозге взрослых, но могут быть вызваны и его повреждением.

Стимуляция ангиогенеза приводит к появлению новых сосудов, что улучшает коллатеральную циркуляцию вокруг повреждения. Нейрогенез контролируется внутренними генетическими механизмами и факторами роста, кроме того, важны факторы микроокружения – микрососуды, глия. Присутствие микроваскулярной эндотелиальной клетки обеспечивает секрецию факторов роста и хемокинов, которые обеспечивают жизнеспособность вновь образованных нейронов и участвуют в процессах миграции нейрональных прогениторных клеток [7].

Концепция «нейроваскулярной единицы» [8] позволяет рассматривать функцию эндотелиальных клеток, клеток мозга и внеклеточного матрикса как единое целое. Существует гипотеза о возникновении системных нарушений при повреждении лишь одного из компонентов нейроваскулярной единицы.

Ниже предлагается *таблица*, отражающая сведения о возможных восстановительных и патофизиологических процессах в структурах нервной систе-

Настоящая забота о Вашем будущем

ПриЦельно быстро

Не имеет аналогов в мире

Инновационный нейропротектор

Ф А Р М
С И Н Т Е З

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ НЕЙРОФАРМАКОЛОГИИ

ЦЕЛЛЕКС®

Инновационный нейропротектор

Препарат, обладающий выраженным нейропротективным действием, стимулирующий физиологическую и репаративную регенерацию нервной ткани

ЭФФЕКТИВНАЯ И БЕЗОПАСНАЯ ТЕРАПИЯ ИШЕМИЧЕСКИХ И ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ

- Восстановление коркового кровотока
- Уменьшение очага некроза
- Уменьшение зоны пenumбры
- Выраженный регресс общемозговой и очаговой неврологической симптоматики
- Снижение инвалидизации и улучшение качества жизни пациентов

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: ЗАО «Фарм-Синтез»,
115419, Россия, г. Москва, Рошинский 2-й проезд, д. 8
Тел: (495) 796-94-33, факс: (495) 796-94-34
e-mail: info@pharm-sintez.ru
РУ АП-001393 от 20.12.2011

www.pharm-sintez.ru

Реклама

Таблица **Фундаментальные эндогенные биологические процессы и патофизиологические механизмы**

Биологические механизмы	Патофизиологические процессы
Нейротрофика	Эксайтотоксичность Появление свободных радикалов
Нейропротекция	Нарушения метаболизма. Воспаление
Нейропластичность	Апоптозоподобные процессы. Нарушение фолдинга белковых молекул
Нейрогенез	Индивидуальные генетические характеристики

мы [9]. К механизмам, приводящим к развитию заболеваний центральной нервной системы, относят эксайтотоксичность, появление свободных радикалов, нарушения метаболизма, фолдинга белковых молекул, воспаление, апоптозоподобные процессы. Так, при инсульте наблюдаются эксайтотоксичность, оксидативный стресс, воспаление и апоптозоподобная гибель клеток. Нейродегенеративные заболевания сопровождаются эксайтотоксичностью, воспалением, апоптозоподобной смертью и нарушениями фолдинга белков [9].

В определенной степени одни и те же процессы могут опосредовать защитную или повреждающую функцию:

- Активация NMDA-рецепторов оказывает положительное влияние на процессы нейропротекции и нейропластичности (при физиологически нормальной активации) и отрицательное (при гиперактивации) путем усиления эксайтотоксичности, что лежит в основе инсульта, травматических повреждений, нейродегенеративных заболеваний [10].
- Воспаление в целом оказывает негативное влияние, однако может также положительно воздействовать на процессы нейропротекции и нейропластичности посредством выделения нейротрофических факторов [11–13].
- Апоптоз — естественный физиологический процесс, в то время как апоптозоподобная гибель — всегда патологический. Контроль апоптозоподобных процессов происходит как при помощи эндогенных механизмов, так и медикаментозно [14].
Таким образом, наилучшей стратегией терапевтической нейропротекции является применение плеiotропных препаратов, модулирующих

(но не подавляющих) патологические нарушения. Такие препараты должны подавлять эксайтотоксичность, развивающуюся при стимуляции внесинаптических NMDA-рецепторов, уменьшать отрицательные и потенцировать положительные эффекты воспаления, а также предотвращать развитие апоптозоподобных процессов.

Важную роль в процессах восстановления играют нейротрофические факторы. Последние реализуют свое действие путем связывания со специфическими рецепторами — как правило, с двумя и более. Некоторые из них обладают высоким сродством к нейротрофическим факторам, тогда как другие низкоаффинны. Связывание с каждым из них запускает внутриклеточный каскад биохимических реакций, в конечном итоге приводящий к активации факторов транскрипции. К факторам транскрипции относятся ДНК-ассоциированные белки, контролирующие экспрессию генов. По мнению M. Millan и J. Arenillas [15], при стимуляции клетки происходят биохимические модификации структуры данных молекул, вследствие чего они приобретают способность проникать в клеточное ядро, связываться с различными кофакторами и т.д.

Наиболее сильное трофическое влияние на все основные процессы жизнедеятельности нейронов оказывают нейротрофины — регуляторные белки нервной ткани, которые синтезируются в ее клетках (нейронах и глии). Нейротрофины действуют локально в месте высвобождения, интенсивно индуцируют ветвление дендритов (арборизацию) и рост аксонов (спрутинг) в направлении клеток-мишеней. Синаптический спрутинг, обеспечивающий «реусиление» существующих нейрональных токов [16] и образование новых полисинаптических связей

[17], обуславливает пластичность нейрональной ткани и формирует механизмы, участвующие в восстановлении нарушенных неврологических функций.

NGF стал первым идентифицированным нейротрофным фактором и родоначальником особой, наиболее специфической по своей биологической активности группы факторов, получившей название нейротрофинов. Наиболее изучены в настоящее время нейротрофины, близкие друг к другу по структуре: фактор роста нервов (NGF), фактор роста, выделенный из головного мозга (BDNF), нейротрофин-3 (NT-3), а также NT-6 и NT4/5 (у разных видов NT4 или NT5) [18]. В развивающемся организме они синтезируются клеткой-мишенью (например, мышечным веретеном), диффундируют по направлению к нейрону, связываются с молекулами рецепторов на его поверхности, что приводит к активному росту аксона. В результате аксон достигает клетки-мишени, устанавливая с ней синаптический контакт.

Ведущее значение в развитии процессов ишемического повреждения ткани мозга имеет недостаточность трофического обеспечения [19, 20]. Естественной защитной реакцией мозга в первые минуты ишемии служит синтез трофических факторов и рецепторов к ним. При быстрой и активной экспрессии генов, кодирующих нейротрофины (факторы роста), ишемия мозга может длительно не приводить к инфарктным изменениям [21]. В случае же формирования ишемического повреждения высокий уровень трофических факторов обеспечивает регресс неврологического дефицита даже при сохранении морфологического дефекта, вызвавшего его [22]. L.A. Laliche и J.C. Grotta показали в мета-анализе [23], что, несмотря на недостаточную стойкость достигнутой нейропротекции при использовании некоторых нейротрофических препаратов, в нескольких исследованиях обеспечен значимый эффект (включая исследование эритропоэтина, церебролизина, цитиколина).

Таким образом, препараты нейротрофического действия особенно пер-

спективны в осуществлении вторичной нейропротекции. К последним, несомненно, относятся Церебролизин и Кортексин, представляющие собой полипептиды и композиты, полученные из головного мозга скота. В частности, клинические эффекты Церебролизина в значительной степени обусловлены его нейротрофической и нейрорепарационной активностью, схожей с действием фактора роста нервов [24].

Вероятно, займет свою клиническую нишу и препарат нейрорепаративного действия Целлекс. Он представляет собой тканеспецифический белково-пептидный комплекс, полученный из фетальной ткани сельскохозяйственных животных. Как свидетельствуют результаты проведенных исследований, в состав Целлекса входят тканеспецифические сигнальные белки и пептиды, в частности факторы роста и дифференцировки нервных клеток. В условиях эксперимента установлен значительный эффект репаративной регенерации в отношении ишемизированной нервной ткани. Г.А. Романова и соавт. (2011) в экспериментальном исследовании с моделированным двусторонним фокальным инфарктом префронтальной коры больших полушарий показали, что применение

Целлекса как до развития ишемического инсульта, так и после его привело к уменьшению области инфаркта и улучшению функционального состояния животных по результатам серии тестов [25]. Представляет интерес сделанное авторами наблюдение, согласно которому более выраженный эффект оказывало введение препарата не до развития экспериментальной ишемии, а после завершившегося тромбоза. Очевидно, что в основе обнаруженных эффектов Целлекса может лежать его способность оказывать прямое нейрорепаративное и нейротрофическое действие, снижать активацию провоспалительных реакций, вызванных ишемией, стимулировать синтез нейротрофинов и предотвращать гибель нейронов после фокального коркового инфаркта.

Экспериментальные результаты получили в настоящее время первые клинические подтверждения [26]. Среди завершивших исследование 166 пациентов, получавших 4-недельную терапию Целлексом, отмечены достоверно лучшие исходы с регрессом двигательных, зрительных, речевых и чувствительных расстройств. На основании полученных данных авторы рекомендуют Целлекс в дозах 0,1 и 0,2 мг/мл к применению в остром и

раннем восстановительных периодах острого нарушения мозгового кровообращения.

Таким образом, суммируя современные данные, касающиеся нейрорепаративной, нейротрофической терапии, можно сделать следующий вывод: наиболее оптимальным подходом к ее применению является назначение препаратов с плеiotропным эффектом, которые модулируют, а не угнетают патофизиологические процессы нейродегенерации/нейрорепарации. Такие препараты способны уменьшать т.н. плохие эффекты нейровоспаления, усиливая при этом его «хорошие» эффекты, регулировать эксайтотоксичность, вызванную экстраинаптическими NMDA-рецепторами, блокировать апоптозоподобные механизмы.

Высокоперспективным в этом отношении можно считать новый нейротрофический препарат Целлекс. Предполагаемый механизм действия препарата расширяет возможности его терапевтического применения: время его назначения больному ишемическим инсультом не ограничивается первыми часами или минутами с момента развития заболевания, а пролонгируется на значительно больший период времени [26].

ЛИТЕРАТУРА

1. Farr T.D., Whishaw I.Q. Quantitative and qualitative impairments in skilled reaching in the mouse after a focal motor cortex stroke. *Stroke*. 2003;33:1869–75.
2. Cohen L.G., Celnik P., Pascual-Leone A., et al. Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans. *Nature*. 1997;389:180–83.
3. Саркисов Д.С., Аруин Л.И., Туманов В.П. Морфология компенсаторно-приспособительных процессов. М., 1983.
4. Ivarez-Sab n J., Rom n G.C. The Role of Citicoline in Neuroprotection and Neurorepair in Ischemic Stroke. *Brain Sci*. 2013;3:1395–414.
5. Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Нейропластичность: патофизиологические аспекты и возможности терапевтической модуляции. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;4: 78–85.
6. Ginsberg M.D. Adventures in the pathophysiology of brain ischemia: penumbra, gene expres-
sion, neuroprotection. *Stroke*. 2003;34:214–23.
7. Angels Font M., Arboix A., Krupinski J. Angiogenesis, Neurogenesis and Neuroplasticity in Ischemic Stroke. *Cardiol. Rev*. 2010;6(3):238–44.
8. Filosa J., Blanco V. Neurovascular coupling in the mammalian brain. *Exp. Physiol*. 2007; 92:641–46.
9. Ritsner M.S. (ed.) Brain Protection in Schizophrenia, Mood and Cognitive Disorders, DOI 10.1007/978–90–481–8553–5, C_Springer Science + Business Media B.V. 2010:659.
10. Hetman M., Kharebava G. Survival signaling pathways activated by NMDA receptors. *Curr. Top Med. Chem*. 2006;6:787–99.
11. Iseda T., Nishio T., Kawaguchi S., et al. Spontaneous regeneration of the corticospinal tract after transection in young rats: a key role of reactive astrocytes in making favourable and unfavourable conditions for regeneration. *Neuroscience*. 2004;126:365–74.
12. Kotter M.R., Setzu A., Sim F.J., et al. Macrophage depletion impairs oligodendrocyte remyelination following lysocleithin-induced demyelination. *Glia*. 2001;35:204–12.
13. Masson J.L., Jones J.J., Taniike M., et al. Mature oligodendrocytes apoptosis precedes IGF-I production: an oligodendrocyte progenitor accumulation and differentiation during demyelination/remyelination. *J. Neurosci. Res*. 2000; 61:251–62.
14. Sloviter R. Apoptosis: a guide for perplexed. *Trends. Pharmacol. Sci*. 2002;23:19–24.
15. Mill n M., Arenillas J. Gene expression in cerebral ischemia: a new approach for neuroprotection. *Cerebrovasc. Dis*. 2006;21(Suppl 2):30–7.
16. Kang H., Schuman E. Long-lasting neurotrophin-induced enhancement of synaptic transmission in the adult hippocampus. *Science*. 1995;267:1658–62.

17. D'Arcangelo G., Miao G.G., Chen S.C., et al. Protein related to extracellular matrix proteins deleted in the mouse mutant reeler. *Nature*. 1995;374:719–23.
18. Lewin G.R., Barde Y.A. Physiology of the neurotrophins. *Annu. Rev. Neurosci.* 1996; 19:289–317.
19. Крыжановский Г.Н., Луценко В.К. Значение нейротрофических факторов для патологии нервной системы. *Успехи соврем. биологии*. 1995;115(1):31–49.
20. Gwag B.J., Canzoniero L.M., Sensi S.L., et al. Calcium ionophores can induce either apoptosis or necrosis in cultured cortical neurons. *Neuroscience*. 1999;90:1339–48.
21. Takeda A.S., Onodera H., Yamasaki Y., et al. *Brain Res.* 1992;569:177–80.
22. Twitchell T.E. The restoration of motor function following hemiplegia in man. *Brain*. 1951;74(4):443–80.
23. Labiche L.A., Grotta J.C. Clinical trials for cyto-protection in Stroke. *NeuroRx*. 2004;1:46–70.
24. Hutter-Paier B., Grygar E., Fruhwirth M., Temmel I., Windisch M. Further evidence that Cerebrolysin protects cortical neurons from neurodegeneration in vitro. *J. Neural Transm. Suppl.* 1998;53:363–72.
25. Романова Г.А., Шакова Ф.М., Барсков И.В. и др. Функциональные и морфологические повреждения при фокальной ишемии префронтальной коры головного мозга крыс; коррекция с помощью препарата целлекс. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;5:34–9.
26. Пизова Н.В., Соколов М.А., Измайлов И.А. Целлекс в лечении больных с острым нарушением мозгового кровообращения: результаты российского многоцентрового сравнительного открытого клинического исследования. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014; 5:22–6.

Информация об авторах:

С.В. Прокопенко – д.м.н., проф., зав. кафедрой нервных с курсом медицинской реабилитации ПО ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск; e-mail: s.v.proc.58@mail.ru

Е.Г. Шанина – к.м.н., ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск

М.М. Петрова – д.м.н., ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск

Е.Ю. Можейко – д.м.н., ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск