

# "ПУТЕВОДИТЕЛЬ" по нейропротекции и нейрорегенерации

Dafin F. MURESANU, Anca BUZOIANU, Stefan I. FLORIAN, Tobias von WILD

Оригинальная версия статьи на английском языке:

Dafin F. MURESANU, Anca BUZOIANU, Stefan I. FLORIAN, Tobias von WILD. Towards a roadmap in brain protection and recovery. J. Cell. Mol. Med. Vol 16, No 12, 2012 pp. 2861–2871

**Предпосылки.** Сегодня трудно говорить о правильном терапевтическом подходе к нейропротекции и нейрорегенерации головного мозга, особенно если учесть, что мы не полностью понимаем все эндогенные нейробиологические процессы, комплексную природу патофизиологических механизмов и связь между этими двумя категориями. Более того, мы продолжаем использовать более простой и редуционистский подход к данному вопросу. Эндогенные нейробиологические процессы, такие как нейротрофичность, нейропротекция, нейропластичность и нейрогенез, занимают центральное место в протекции и восстановлении мозга и отражают базовые процессы ЭЗА. Биологическая реальность нервной системы является намного более сложной. Фактически имеется целостный эндогенный процесс нейропротекции и нейровосстановления, на который должно быть оказано интегрированное терапевтическое воздействие. Современная тенденция к применению препаратов с одним механизмом действия и фокусировкой на одном эффекте может отвлекать от других более перспективных парадигм и тормозить развитие новых более эффективных терапевтических стратегий. Необходимо изменение подхода к фармакологической протекции и восстановлению головного мозга. Перспективным является применение интегрированного фармакологического подхода, фокусирующегося на биологических препаратах с мультимодальной активностью и плейотропным нейропротективным эффектом, а не на химических препаратах с одним механизмом действия.

**Ключевые слова:** механизмы повреждения, эндогенная защитная активность, нейропротекция, нейрорегенерации, мультимодальные средства.

Dafin F. MURESANU<sup>1</sup>, Anca BUZOIANU<sup>2</sup>, Stefan I. FLORIAN<sup>1</sup>, Tobias von WILD<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Clinical Neurosciences, University of Medicine and Pharmacy "IuliuHatieganu", Cluj-Napoca, Romania

<sup>2</sup> Department of Clinical Pharmacology and Toxicology, University of Medicine and Pharmacy "IuliuHatieganu", Cluj-Napoca, Romania

<sup>3</sup> Department of Plastic and Hand Surgery, Burn Unit University Hospital Schleswig-Holstein, Lubeck, Germany

**В** современных взглядах на протекцию и восстановление головного мозга имеется ряд ограничений. В общем виде редуционистское представление об эффектах мозговых повреждений сводится к тому, что они являются линейной суммой независимых патофизиологических механизмов, таких как эксайто-токсичность, воспаление, апоптоз и оксидантный стресс, которые приводят к формированию патологических каскадов. Подобная точка зрения способствовала развитию стратегии субтрактивной

супрессии, которая была положена в основу нейропротективной терапии [1]. Краеугольным камнем этой терапевтической стратегии является допущение, что если какой-либо патофизиологический механизм подавлен фармакологическим средством, и связанное с ним повреждение не произойдет, это просто приведет к уменьшению суммарного объема повреждения. В таком случае предполагается, что итоговое повреждение (то есть полученное после "вычитания" заблокированных патологических механизмов)

будет ниже порога смерти. Однако результаты клинических исследований нейропротекции показывают, что данная стратегия себя не оправдывает. Распространенный ранее взгляд на нейропротекцию как на подавление (супрессию) патофизиологических процессов на сегодня устарел и является ключевой причиной неудач в клинической нейропротекции [2].

## Почему?

Как свидетельствуют данные исследований, фармакологическое

подавление острого патофизиологического процесса (например, эксайтотоксичности или воспаления) нарушает работу эндогенных механизмов восстановления (например, нейропластичности и нейротрофичности). В свою очередь, отдельный подход к нейропротекции и нейрорегенерации может дать ложное направление научным и клиническим исследованиям в этой области. Фактически в клинической практике комплексный исход восстановления оценивается как совокупный результат всех процессов защиты и восстановления, протекающих в рамках эндогенной защитной активности (ЭЗА).

Недавно была описана концепция нейрососудистой единицы, состоящей из эндотелиоцитов, перicyтов, нейронов, глиоцитов и матриксных белков, функционирующей как единое целое посредством биохимической сигнализации [9]. Дисфункцией нейрососудистых единиц можно объяснить появление и развитие ряда мозговых заболеваний, таких как инсульт, сосудистая деменция, мигрень, все нейродегенеративные расстройства, и даже нормальное старение.

### Механизмы повреждения и эндогенная защитная активность

Разные патофизиологические механизмы запускаются различными этиологическими факторами и приводят к развитию широкого спектра острых и хронических неврологических расстройств. Есть ограниченное количество патофизиологических процессов (рис. 1), которые имеют много общего при различных заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС). При инсульте доминируют эксайтотоксичность, оксидантный стресс, воспаление и апоптозоподобные процессы. При нейродегенеративных заболеваниях,

помимо вышеперечисленных процессов, важную роль играют нарушения формирования структуры белка.

Эксайтотоксичность, воспаление и апоптозоподобные процессы лежат в основе большинства неврологических расстройств, и модуляция этих процессов является ключом к эффективной нейропротекции при всех неврологических заболеваниях.

Главной идеей является тот факт, что нейробиологические процессы ЭЗА имеют общую биологическую основу с патофизиологическими механизмами МП. Например, и для эксайтотоксичности (патофизиологический механизм), и для нейропластичности (процесс нейрорегенерации) важное значение имеет активность NMDA-рецепторов, которые способствуют развитию обоих процессов. Более того, воспаление вносит важный вклад в нейрорегенерацию, поскольку стимулирует нейропластичность посредством трофических факторов [12]. Нейротрофичность, нейропротекция, нейропластичность и нейрогенез являются наиболее важными нейробиологическими процессами, которые действуют совместно под генетическим контролем в рамках ЭЗА, и противодействуют патофизиологическим процессам (т.е. МП), а также стимулируют эндогенное восстановление (рис. 2).



Рис. 1. Эндогенная защитная активность и механизмы повреждения

### Определения

- Нейротрофичность** – естественный биологический процесс, с помощью которого в клетке непрерывно поддерживается правильная экспрессия ДНК и нормальный фенотип.
- Нейропротекция** подразумевает сумму всех механизмов, направленных против повреждающих факторов.
- Нейропластичность** – это способность мозга изменять свою структуру в ответ на стимулы окружающей среды, такие как обучение, новый опыт или повреждение [13, 14].
- Нейрогенез** является процессом, с помощью которого из стволовых клеток формируются новые клетки нервной ткани, такие как нейроны, астроциты и олигодендроциты. В узком смысле нейрогенез обозначает образование новых нейронов.
- Эндогенная защитная активность** в нервной системе выполняет и интегрирует нейробиологические процессы нейротрофичности, нейропротекции, нейропластичности и нейрогенеза.

### Фармакологическая модуляция защиты и восстановления мозга

Становится очевидным, что фармакологическое вмешательство

должно оказывать *модуляцию*, а не *супрессию*. Чем больше модулируются патофизиологические процессы, тем больше шансов на терапевтический успех в отношении протекции и восстановления мозга. Следовательно, препараты с плейотропными нейропротективными механизмами действия являются наиболее подходящими для экстренной нейропротекции.

Концепция *нейропротективного плейотропного эффекта* связана с МП и отражает способность фармакологического средства влиять более чем на один патофизиологический процесс (рис. 1). Нейротрофические факторы (НТФ), помимо плейотропного нейропротективного эффекта могут в составе ЭЗА стимулировать нейропластичность и нейрогенез. Эта способность получила название *мультимодального эффекта* (рис. 3).

Сегодня есть плейотропные химические средства с супрессивными эффектами. От них мало пользы в клинической практике, поскольку они лишены мультимодального действия. **Биологические средства (например, нейротрофические факторы) с модулирующим и плейотропным нейропротективным эффектами являются наилучшими фармакологическими средствами для защиты и восстановления мозга, поскольку обычно они проявляют также мультимодальное действие. Именно этим объясняется их способность устанавливать "фармакологический мостик" между острыми процессами нейропротекции и длительными процессами восстановления.**

Только мультимодальное фармакологическое средство модулирует и протекцию, и пластичность в рамках непрерывного процесса ЭЗА.

Все эти концепции и данные подтверждаются результатами рандомизированных клинических исследований, посвященных нейропротекции и нейровосстанов-



Рис. 2. Организация эндогенной защитной активности (ЭЗА)

лению. В одном из наиболее полных мета-анализов "Клинические исследования цитопротекции при инсульте" Labiche и Grotta [3] указано, что во всех клинических исследованиях с использованием мономодальных супрессивных препаратов с одним механизмом действия были получены негативные или нейтральные результаты. Положительные тенденции были отмечены при использовании только двух препаратов, Церебролизина и цитиколина, которые являются несупрессивными мультимодальными средствами с плейо-

тропным нейропротективным эффектом. В то же время, Церебролизин является единственным доступным для клинического применения лекарственным средством, содержащим активные фрагменты важных нейротрофических факторов.

#### Нейрорегенерация при острых и хронических неврологических расстройствах

Эндогенная защитная активность нервной системы является непрерывным процессом, который



Рис. 3. Концепция мультимодального действия Церебролизина

одновременно выполняет и интегрирует нейробиологические процессы нейротрофичности, нейропротекции, нейропластичности и нейрогенеза. *Нейрорегенерация* – это позитивный исход, выраженный в клинически значимых результатах, связанных с немедленными функциональным и более поздним структурным эффектами.

И нейропротекция, и нейрорегенерация могут быть эндогенно или экзогенно активированы.

В норме они регулируются посредством сигнальных молекул, таких как нейротрофические факторы. Чтобы успешно остановить патологические каскады и способствовать восстановлению, ЭЗА должна быть экзогенно усилена фармакологическим вмешательством, физической активностью, электромагнитной стимуляцией, психологической поддержкой, стимуляцией со стороны окружающей среды и любой комбинацией перечисленных факторов, способной улучшить состояние пациента. С фармакологической точки зрения очевидно, что фокусировка внимания на молекулах, способных имитировать структуру и функцию эндогенных молекул с мультимодальным эффектом и плейотропной нейропротекцией, является наилучшим способом достижения нейропротекции и нейропластичности.

Фармакологические средства с одним механизмом действия не

способны продемонстрировать клинически значимый нейропротективный эффект. Более того, они даже могут затормаживать спонтанные процессы восстановления. Необходимо изменить подход к фармакологической протекции и восстановлению головного мозга. Перспективным направлением является применение интегрированного фармакологического подхода к нейропротекции и нейрорегенерации, с акцентом на препаратах с мультимодальной активностью и плейотропным нейропротективным эффектом.

### Список литературы

1. Muresanu D.F. Neuroprotection and neuroplasticity – a holistic approach and future perspectives // J. Neurol. Sci. 2007; 257: 38–43.
2. Ahn A.C., Tewari M., Poon C. – S. et al. The limits of reductionism in medicine: could systems biology offer an alternative? // PLoS Med. 2006; 3: 709–13.
3. Labiche L.A., Grotta J.C. Clinical trials for cytoprotection in stroke // NeuroRx. 2004; 1: 46–70.
4. Pocock S.J. Clinical Trials – A Practical Approach. – Chichester; New York; Brisbane; Toronto; Singapore: John Wiley & Sons, 1983. – P. 265S.
5. Kalivas P.W., Volkow N.D. The neural basis of addiction: pathology of motivation and choice // Am. J. Psychiatry. 2005; 162: 1403–13.
6. Muresanu D.F. Neurotrophic Factors. – Bucuresti: Libripres, 2003.
7. Arundine M., Tymianski M. Molecular mechanisms of glutamate-dependent neurodegeneration in ischemia and traumatic brain injury // Cell. Mol. Life Sci. 2004; 61: 657–68.
8. Bano D., Young K.W., Guerin C.J. et al. Calpain cleavage of the plasma mem-

brane Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger in excitotoxicity // Cell. 2005; 120: 275–85.

9. Stout A.K., Raphael H.M., Kanterewicz B.I. et al. Glutamate induced neuron death requires mitochondrial calcium uptake // Nat. Neurosci. 1998; 1: 366–73.
10. Arnett H.A., Wang Y., Matsushima G.K. et al. Functional genomic analysis of remyelination reveals importance of inflammation in oligodendrocytes regeneration // J. Neurosci. 2003; 23: 9824–32.
11. Marchetti L., Klein M., Schlett K. et al. Tumor necrosis factor (TNF)-mediated neuroprotection against glutamate-induced excitotoxicity is enhanced by N-methyl-D-aspartate receptor activation // J. Biol. Chem. 2004; 279: 32869–81.
12. Becher B., Antel J.P. Comparison of phenotypic and functional properties of immediately ex vivo and cultured human adult microglia // Glia. 1996; 18: 1–10.
13. Windhangen A., Newcombe J., Dangond F. et al. Expression of costimulatory molecules B7-1 (CD80), B7-2 (CD86), and interleukin 12 cytokine in multiple sclerosis lesions // J. Exp. Med. 1995; 182: 1985–96.
14. Pachter J.S., de Vries H.E., Fabry Z. The blood-brain barrier and its role in immune privilege in the central nervous system // J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2003; 62: 593–604.
15. Read S.J., Parsons A.A., Harrison D.C. et al. Stroke genomics: approaches to identify, validate, and understand ischemic stroke gene expression // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2001; 21: 755–78.

Оригинал статьи опубликован в  
*J. Cell. Mol. Med.*, 2012,  
Vol. 16, №12, p. 2861–2871.

Статья в переводе печатается  
с сокращениями.



**"ЭВЕР Нейро Фарма ГмБХ"**  
**Представительство в Украине**  
"Хорайзон Подол Бизнес Центр",  
офис 5-А, Киев, 04070  
ул. Набережно-Крещатицкая, 9  
Тел. 0 (44) 545-7710  
Факс 0 (44) 224-5746(7)  
[www.cerebrolysin.com.ua](http://www.cerebrolysin.com.ua)