

## ПРОБЛЕМА НЕЙРОГЕНЕЗУ В УМОВАХ ТЕРАПІЇ НЕЙРОЗАПАЛЬНОГО/НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОГО ПРОЦЕСУ

Канд. мед. наук М. Є. ЧЕРНЕНКО

*ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», Харків, Україна*

**Проаналізовано сучасні дані про нейродегенеративний та нейрозапальний процеси. З урахуванням знань про негативний вплив запального фактора на нейрогенез і адаптивні можливості нервової системи навіть мінімальні ознаки активного запалення в центральній нервовій системі (а також ситуація радіоактивно ізольованого синдрому) потребують призначення пульс-терапії глюкокортикостероїдами. Доповнення терапії з урахуванням концепції «керованої нейропластичності» може стати суттєвим внеском у систему лікувальних заходів нейрозапальних та нейродегенеративних захворювань центральної нервової системи.**

*Ключові слова: нейрогенез, нейрозапалення, нейродегенерація, глюкокортикостероїди.*

Сьогодні доведено, що структура мозку змінюється протягом усього життя людини. На структуру та функцію мозку впливають різноманітні (як сприятливі, так і негативні) екзогенні й внутрішні чинники. До тих, що сприяють нейрогенезу, відносять процес навчання, екологічне оточення (сприятливе середовище), фізичні вправи (наприклад, біг), антидепресанти, естрогени тощо. До негативних факторів належать: стрес, надмірна активність глутамата у центральній нервовій системі (ЦНС), вплив глюкокортикостероїдів (ГКС), старіння, запалення та інші. Наявність того чи іншого захворювання (і необов'язково ЦНС) негативно впливає на нейрогенез. Очевидно, що адаптивні механізми реорганізації нервової системи у відповідь на демієлінізацію та/або дегенерацію недостатньо спроможні компенсувати шкідливий вплив цих чинників, тому завжди гостро стоїть питання адекватної комплексної медичної допомоги таким хворим.

Дегенеративна, демієлінізуюча, нейрозапальна патологія ЦНС практично неминуче призводить до розвитку інвалідизації хворого та у деяких випадках – катастрофічного зниження якості життя. Експерти відзначають збільшення числа людей із хронічними нейродегенеративними захворюваннями, для більшості з яких відсутні ефективні методи лікування [1, 2]. Те саме стосується профілактики розвитку демієлінізації або дегенерації нервової системи. Як досягти зниження клінічної значущості існуючих уражень? Як попередити прогресування дегенерації та накопичення психоневрологічного дефіциту? На ці питання сучасна неврологія відповідей не має. Нова терапевтична стратегія повинна бути спрямована на «нейровідновлення», яке запустить стимуляцію нейрогенезу, ангиогенезу, відновлення структур та функцій сигнального апарату, формування дендритних мереж. У сучасних дослідженнях описуються шляхи сигнальних і регуляторних процесів, фармакологічна корекція яких веде до відновлення клітин

мозку, його пластичності й функції у цілому, участь регуляторних молекул у відновленні когнітивних процесів та нормалізації поведінкових реакцій. Йдеться, таким чином, про конкретних виконавців «нейрорегенерації», які можуть бути орієнтовані на терапевтичну перспективу. У регуляцію етапів трансформації нейрональних попередників втягнуто безліч молекул, які умовно структуровані за функціональною «поверховістю» як сигнальні білки, трансдукторні, транскрипторні та епігенетичні фактори [3, 4].

Збільшення середньої тривалості життя є, без сумніву, великим досягненням сучасної цивілізації. Однак «навантаженням» до бажаного довголіття стало неухильне старіння населення, що породило цілий ряд соціальних, економічних і медичних проблем. Проте нейродегенерація та похилий вік у теперішній час не завжди синонімічні поняття. Так, хвороба Вільсона – Коновалова, що є тяжким нейродегенеративним захворюванням, маніфестує здебільшого у дитячому та юнацькому віці. Розсіяний склероз (РС), відомий як демієлінізуюча патологія ЦНС, також частіше виникає у молодому та середньому віці. Навіть такі захворювання, як хвороба Паркінсона та бічний аміотрофічний склероз не є більше беззаперечно притаманними людям похилого віку.

Пріоритетні напрямки наукових досліджень патогенетичних механізмів нейрозапальних/нейродегенеративних процесів зазнали значних змін за останнє десятиліття. Так, доведено прямий токсичний вплив міді на нервову систему при хворобі Вільсона – Коновалова. Проте існує думка, що нейродегенеративні зміни при цьому зумовлені не тільки нейротоксичним впливом вільної міді, але й гемодинамічними порушеннями головного мозку. В основі кожного нейродегенеративного захворювання лежать певні тригери, що потребують подальшого вивчення [5, 6]. Можна зробити висновок, що у системі терапевтичних заходів хвороби Вільсона – Коновалова, окрім очевидного

токсичного впливу самої міді, доцільно враховувати також судинний фактор як один із компонентів адаптаційної протидії дегенеративному процесу.

Якщо близько 15 років тому «аксональна гіпотеза» і «нейродегенеративний компонент» патогенезу РС формулювалися у вигляді припущення, то нині вони обговорюються як загально визнані феномени поряд із порушеннями проникності гематоенцефалічного бар'єру, мультифокальним запаленням, демієлінізацією, загибеллю олігодендроцитів і реактивним гліозом. При цьому саме дегенеративне пошкодження розглядається як основна причина наростання незворотного неврологічного дефіциту і прогресування інвалідизації при даному захворюванні. Отже РС, що є аутоімунним запальним захворюванням, має також і дегенеративну складову, яка відіграє значну роль вже з перших етапів патології [7–9].

Фахівцями було прийнято двофазну модель патогенезу РС. У першій фазі значно переважають процеси запалення з частими загостреннями і ремісіями та появою безлічі вогнищ на магніторезонансній томографії (МРТ). Показано, що вже на цьому етапі і навіть у дебютній його фазі — стадії клінічно ізольованого синдрому — є аксональне ушкодження, що відбивається у зниженні рівня NAA (однак воно незначно виражене і частково зворотне). У другій фазі превалюють нейродегенеративні процеси, які виявляються у неухильному прогресуванні неврологічних розладів, відсутності (або зниженні) активності процесу за даними МРТ, наростаючою атрофією головного і спинного мозку. Гістологічне дослідження тканини мозку показує наявність термінальних аксональних овоїдів і нефосфорильованих нейрофіламентів. Однак ця двофазна модель менш характерна для первинно-прогресуючого РС, коли нейродегенеративні процеси стають очевидними на ранніх стадіях захворювання [10].

Існує кілька гіпотез про взаємозв'язок запальних і нейродегенеративних змін при РС. Згідно з однією запалення є первинним, і саме запальні процеси у ЦНС призводять до нейродегенерації. За іншою — запалення і нейродегенерація при РС існують незалежно одне від одного. Є також гіпотеза, що первинна саме нейродегенерація з апоптозом мієлінутворюючих клітин — олігодендроцитів, а запальна реакція в мозку є вторинною. Не виключено, що всі ці варіанти патогенезу дійсно спостерігаються при різних типах перебігу РС. Найбільш обґрунтованою є гіпотеза про те, що запалення і нейродегенерація лише частково взаємопов'язані: на ранніх етапах розвитку ремітуючого РС пошкодження аксонів — прямий наслідок запальної аутоімунної атаки, а при вторинно-і первинно-прогресуючому РС нейродегенеративні процеси розвиваються незалежно від запалення. Існує думка, що в цих випадках розвиток нейродегенерації схожий з постполіо-синдромом, коли клітини, що збереглися після вірусної інфекції, через багато років піддаються апоптозу. Таким

чином, при РС пошкоджені запальним процесом клітини можуть гинути через кілька років без розвитку запалення. І все ж у численних роботах показано, що велика частота загострень (прояв запалення) призводить до швидкого розвитку незворотного неврологічного дефіциту (прояв нейродегенерації) [11].

Водночас увага сучасних дослідників фокусується не тільки на механізмах пошкодження мозкової тканини при РС, але і на адаптивних процесах, які спрямовані на уповільнення нейродегенерації. Компенсаторні реакції можуть активуватися спонтанно або модулюватися під впливом терапевтичних заходів. Щодо РС, то компенсаторні процеси можуть розвиватися на різних рівнях: клітинному за рахунок активації раніше існуючих зв'язків (аксональний спрутинг, зміни синаптичної стабільності або реорганізація синапсів), тканинному (регрес набряку, перебудова натрієвих каналів уздовж аксональної мембрани і ремієлінізація), системному (наприклад, зміни збудливості первинної і вторинної моторних зон в іпсі- і контралатеральній півкулі) і, нарешті, поведінковому за рахунок розробки і тренування нових рухових та когнітивних стратегій [12].

Обговорюючи імунопатологічні реакції при РС, необхідно враховувати й парадоксальні захисні властивості аутоімунітету. In vivo показано нейропротективний вплив певних мієлінаутореактивних Т-клітин: захист нейрону від вторинної дегенерації після часткового пошкодження зорового нерву на моделі експериментального алергічного енцефаломієліту [13]. У цілому ряді досліджень було встановлено здатність активованих антигенспецифічних Т-клітин та інших клітин імунної системи продукувати біоактивні нейротрофічні чинники. Так, експресія BDNF (нейротрофічного фактора мозкового походження) була відзначена при РС в інфільтруючих імунних клітинах, особливо Т-лімфоцитах і макрофагах, а також у нейронах і реактивних астроцитах [12]. При цьому велика кількість імунних клітин експресує BDNF саме у зонах активної демієлінізації в осередках РС. Крім цього, BDNF може антероградно транспортуватися і виділятися нейронами, що особливо посилюється після аксонального пошкодження і трансекції. З виявленням подібного феномена можна припустити, що нейрональне BDNF також забезпечує ендогенну нейротрофічну підтримку в осередках РС. Важливою рисою ендогенної експресії нейротрофінів в осередках РС є їх присутність по краях активної демієлінізації. Баланс між деструктивними і протективними факторами у цій зоні має важливе значення [14].

Можливості участі нейрогенезу у процесах відновлення функцій при РС є дискусійними. Базові механізми відновлення функцій включають: посилення арборизації дендритів (розгалуження), спрутинг збережених аксонів, синаптогенез, активацію і потенціацію функціонально «німих» синаптичних зв'язків. У хронічних вогнищах РС

описано підвищення синаптичної щільності клітин, фенотипово схожих на незрілі нейрони, що дало змогу авторам припускати можливість нейрогенезу в субпопуляції підкіркових вогнищ демієлінізації [15], який може розглядатися як нейрональна компенсація. Можливість нейрогенезу в запальних вогнищах у спинному мозку показана і на моделі експериментального алергічного енцефаломієліту [16, 17].

Стандартом лікування активних стадій РС з метою пригнічення запального процесу є терапія ГКС у високих дозах. Отже, з одного боку, є запалення як чинник, що безумовно негативно впливає на нейрогенез, а з іншого — кортикостероїди, які також пригнічують процеси нейропластичності. Проте персистуюче запалення у ЦНС виглядає більш значущим фактором, що негативно впливає на нейрогенез. Препарати, які належать до групи ГКС, скорочують тривалість і вираженість запального процесу; покращують мікроциркуляцію; зменшують ексудацію лейкоцитів та інших клітин у вогнищі запалення; мають імуносупресивну дію; зменшують вміст активованих імунокompatентних клітин; впливають на клітинний імунітет; скорочують утворення аутоантитіл; знижують проникність судин та гематоенцефалічного бар'єру за рахунок гальмування синтезу простагландинів. Механізм дії ГКС виявляється завдяки зв'язуванню з цитоплазматичними ГКС-рецепторами, які, у свою чергу, взаємодіють із нуклеарними факторами транскрипції (NF- $\kappa$ B). Останні є регуляторами кількох генів, які беруть участь в імунній відповіді і запаленні, включаючи гени цитокинів, їх рецептори, молекули адгезії, протеїнази та ін. Генотипний ефект ГКС здійснюється завдяки такому ланцюжку: ГКС — ліпокортин — фосфоліпаза — фосфоліпіди — арахідонова кислота — лейкотрієни/простагландини. Терапевтичний ефект виявляється не раніше ніж через 30 хв після утворення гормонорецепторного комплексу. До негеномних ефектів ГКС відносять:

стабілізацію клітинних мембран і мембран органел, зниження проникності капілярного ендотелію, захист клітин від цитотоксичного впливу; пригнічення активних фагоцитуючих мононуклеарів і зменшення кліренсу покритих антитілами еритроцитів і тромбоцитів; пригнічення міграції лейкоцитів у вогнище запалення; зниження функціональної активності ендотеліоцитів, моноцитів, макрофагів, нейтрофілів і фібробластів [18–21].

Важливим фактором є також час дії кортикостероїдів. З урахуванням концепції нейропластичності призначення коротких курсів пульс-терапії виглядає більш доцільним порівняно з тривалим пероральним прийомом. Таким чином, можна висунути гіпотезу про те, що ГКС, хоч і мають пряму негативну дію на нейрогенез, можуть чинити й непрямий позитивний вплив через пригнічення запалення та зменшення набряку.

Підсумуємо зазначене:

на ранніх етапах демієлінізуючих та дегенеративних захворювань ЦНС дегенеративні зміни мають частково зворотний характер, що потребує удосконалення діагностичних заходів, формування настороженості у лікарів-неврологів та лікарів загальної практики;

з урахуванням знань про негативну дію запального фактора на нейрогенез та адаптивні можливості нервової системи навіть мінімальні ознаки активного запалення в ЦНС (а також ситуація радіологічно ізольованого синдрому) потребують призначення пульс-терапії ГКС;

у системі терапевтичних заходів хвороби Вільсона — Коновалова, окрім очевидного токсичного впливу самої міді, доцільно враховувати також судинний фактор як один із компонентів адаптаційної протидії дегенеративному процесу;

доповнення терапії з урахуванням концепції «керованої нейропластичності» може стати суттєвим внеском у систему терапевтичних заходів нейрозапальних та нейродегенеративних захворювань ЦНС.

#### Список літератури

1. *Kesserling J.* Multiple sclerosis: recovery of function and neurorehabilitation / J. Kesserling, G. Comi, A. J. Thompson // Cambridge University Press.— 2010.— 247 p.
2. Silencing Nogo-A promotes functional recovery in demyelinating disease / Y. Yang, Y. Liu, P. Wei [et al.] // *Ann. Neurol.*— 2010.— Vol. 67.— P. 498–507.
3. *Гомазков О. А.* Сигнальные молекулы как регуляторы нейрогенеза взрослого мозга / О. А. Гомазков // *Нейрохимия.*— 2013.— Т. 30, № 4.— С. 273–288.
4. *Гомазков О. А.* Нейрогенез как адаптивная функция мозга / О. А. Гомазков.— М.: Икар, 2013.— 135 с.
5. *Волошин-Гапонов И. К.* Структурные изменения головного мозга у больных гепатоцеребральной дегенерацией / И. К. Волошин-Гапонов // *Международ. невролог. журн.*— 2013.— № 2 (56).— С. 9–16.
6. Abbreviated exposure to cuprizone is sufficient to induce demyelination and oligodendrocyte loss / V. Doan, A. M. Kleindienst, E. J. McMahon [et al.] // *J. Neurosci. Res.*— 2013.— Vol. 91.— P. 363–373.
7. *Dutta R.* Mechanisms of neuronal dysfunction and degeneration in multiple sclerosis / R. Dutta, B. D. Trapp // *Prog. Neurobiol.*— 2011.— Vol. 93.— P. 1–12.
8. *Волошина Н. П.* Влияние инфекционного фактора на состояние гематоэнцефалического барьера у больных рассеянным склерозом / Н. П. Волошина, В. В. Васильевский, М. Е. Черненко // *Укр. вісн. психоневрології.*— 2013.— Т. 21, вип. 1 (74).— С. 5–6.
9. *Rist J. M.* The adult human oligodendrocyte precursor cell: a key player in myelin repair / J. M. Rist, R. J. M. Franklin // Multiple sclerosis: recovery of function and neurorehabilitation; G. Kesserling, G. Comi, A. J. Thompson (ed.).— Cambridge University Press.— 2010.— P. 53–59.

10. Ярыгин К. Н. Нейрогенез в центральной нервной системе и перспективы регенеративной неврологии / К. Н. Ярыгин, В. Н. Ярыгин // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.— 2012.— Т. 112, № 1.— С. 4–13.
11. Expression of retinoid X receptor beta is induced in astrocytes during corpus callosum demyelination / R. Konig, M. Stillfried, P. Aperdanner [et al.] // J. Chem. Neuroanat.— 2012.— Vol. 43.— P. 120–132.
12. The neuroprotective effect of inflammation: implications for the therapy of multiple sclerosis / R. Hohlfeld, M. Kerschensteiner, C. Stadelmann [et al.] // Neurol. Sci.— 2006.— Vol. 27.— P. 1–7.
13. Unravelling the chemical nature of copper cuprizone / L. Messori, A. Casini, C. Gabbiani [et al.] // Dalton Trans.— 2007.— P. 2112–2114.
14. Remodeling of axonal connections contributes to recovery in an animal model of multiple sclerosis / M. Kerschensteiner, F. M. Bareyre, B. S. Buddeberg [et al.] // J. Exp. Med.— 2004.— Vol. 200.— P. 1027–1038.
15. Neurogenesis in the chronic lesions of multiple sclerosis / A. Chang, M. C. Smith, X. Yin [et al.] // Brain.— 2008.— Vol. 131.— P. 2366–2375.
16. Neurogenesis in the adult spinal cord in an experimental model of multiple sclerosis / A. I. Danilov, R. Covacu, M. C. Moe [et al.] // Eur. J. Neurosci.— 2006.— Vol. 23.— P. 394–400.
17. Neuroinflammation and neuroprotection: an update on (future) neurotrophin-related strategies in multiple sclerosis treatment / L. De Santi, G. Polimeni, S. Cuzzocrea [et al.] // Curr. Med. Chem.— 2011.— Vol. 18.— P. 1775–1784.
18. Особенности терапии рассеянного склероза глюкокортикостероидами средней длительности действия: дайджест-обзор // Нервные болезни.— 2008.— № 2.— С. 24–28.
19. Самуэльс М. Неврология; пер. с англ. / М. Самуэльс.— М.: Практика, 1997.— 640 с.
20. Синдром Иценко – Кушинга, индуцированный бесконтрольным применением топических ГКС / М. Тлиш [и др.] // Врач.— 2018.— № 2.— С. 54.
21. Tissue regeneration and repair in multiple sclerosis: the role of neuronal stem cells / S. Pluchino, R. Furlan, L. Muzio, G. Martino // Multiple sclerosis: recovery of function and neurorehabilitation; G. Kesslerling, G. Comi, A. J. Thompson (ed.).— Cambridge University Press, 2010.— P. 60–66.

### ПРОБЛЕМА НЕЙРОГЕНЕЗА В УСЛОВИЯХ ТЕРАПИИ НЕЙРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО/ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОГО ПРОЦЕССА

М. Е. ЧЕРНЕНКО

Проанализированы современные данные о нейродегенеративном и нейровоспалительном процессах. С учетом знаний о негативном воздействии воспалительного фактора на нейрогенез и адаптивные возможности нервной системы даже минимальные признаки активного воспаления в центральной нервной системе (а также ситуация радиоактивно изолированного синдрома) нуждаются в назначении пульс-терапии глюкокортикостероидами. Дополнение терапии с учетом концепции «управляемой нейропластичности» может стать существенным вкладом в систему лечебных мероприятий нейровоспалительных и нейродегенеративных заболеваний центральной нервной системы.

*Ключевые слова:* нейрогенез, нейровоспаление, нейродегенерация, глюкокортикостероиды.

### PROBLEM OF NEUROGENESIS IN THERAPY OF NEUROINFLAMMATORY/ NEURODEGENERATIVE PROCESS

М. Ye. CHERNENKO

Modern data on neurodegenerative and neuroinflammatory processes have been analyzed. Taking into account the knowledge about the negative influence of inflammation on neurogenesis and adaptive capabilities of the nervous system, even the minimal signs of an active inflammation in the central nervous system (as well as the case of the radiologically isolated syndrome) require the prescribing of pulse therapy with glucocorticosteroids. Addition of therapy based on the concept of «guided neuroplasticity» can be a significant contribution to the system of therapeutic measures of neuroinflammatory and neurodegenerative diseases of the central nervous system.

*Key words:* neurogenesis, neuroinflammation, neurodegeneration, glucocorticosteroids

Надійшла 17.04.2019