

Точки приложения препаратов биологической природы в терапии нейродегенеративных заболеваний

Е.В. Лысогорская, С.А. Ключников

Нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, болезнь Гентингтона) являются актуальной проблемой современной неврологии. Патогенез этих заболеваний определяется типовыми патологическими процессами, среди которых большое значение придается конформационным изменениям нейрональных белков, эксайтотоксичности, оксидативному стрессу и апоптозу. В обзоре обобщаются результаты исследований, свидетельствующие о целесообразности применения в комплексной терапии нейродегенеративных болезней препаратов биологической природы. Особое внимание уделено Актовегину – биопрепарату, оказывающему плейотропное действие и обладающему разнообразными точками приложения, которые могут быть полезны при лечении нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова: нейродегенеративные заболевания, конформационные болезни, биологические препараты, Актовегин, комплексная терапия.

Нейродегенеративные болезни занимают одно из ведущих мест в структуре неврологической патологии, являясь основной причиной различных двигательных расстройств (“movement disorders”) и деменции [10, 27]. Такие заболевания, как болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП), боковой амиотрофический склероз (БАС), болезнь Гентингтона (БГ) и др., имеют неуклонно прогрессирующее течение, весьма ограниченные возможности патогенетической терапии, нередко фатальное течение с наступлением преждевременной смерти (особенно БАС). В развитых странах эта группа заболеваний является одной из важнейших медико-социальных проблем, ложась тяжелым грузом на общество и национальные системы здравоохранения. В связи с изложенным в последние годы наблюдается неуклонное возрастание количества исследований, посвященных патогенезу нейродегенеративных заболеваний [5, 23, 47]. Во многом это связано с поиском новых подходов к патогенетической терапии.

Несмотря на большое разнообразие заболеваний нейродегенеративной природы, можно отметить некоторые общие закономерности их течения, сходные с закономерностями старения мозга, и выделить схожие типовые механизмы их развития [7–9, 14]. В основе развития многих нейродегенеративных заболеваний, таких как БА, БП, БГ, БАС, таупатии, спиноцеребеллярные дегенерации, прионные энцефалопатии, лежит изменение конформации клеточных белков (α -синуклеина, τ -протеинов, гентингтина, атаксинов и др.) с последующим их депонированием и агрегацией в нейронах-мишенях, что позволило выделить

указанные формы нейродегенеративной патологии в группу конформационных болезней [7]. Агрегация клеточных белков часто генетически детерминирована, обусловлена дефектами убиквитин-протеасомной интрацеллюлярной системы и нарушениями клеточных шаперонов и близко связана с развитием целого каскада патологических реакций, таких как нарушения окислительного фосфорилирования и гликозилирования, активизация перекисного окисления липидов, развитие апоптоза. На современном этапе большое значение в развитии и поддержании нейродегенерации придается эксайтотоксичности – повреждению и гибели нейронов вследствие активации постсинаптических глутаматергических NMDA-рецепторов (NMDA – N-метил-D-аспартат). Установлена прямая зависимость между степенью повреждения клетки и увеличением содержания свободного кальция и вторичной активацией рецепторов L-глутамата. Развивающийся при этом дисбаланс нейромедиаторов вследствие гибели отдельных популяций нейронов, нарушение равновесия возбуждающих и тормозных аминокислот определяют клиническую картину конкретных форм нейродегенеративных заболеваний. Эксайтотоксичность обеспечивает активацию механизмов свободнорадикального окисления. Активация процессов перекисного окисления липидов в митохондриальном клеточном компартменте, истощение эндогенных антиоксидантов рассматриваются в настоящее время как ключевые звенья повреждения нейронов [6, 7, 45].

Современная медикаментозная патогенетическая терапия нейродегенеративных заболеваний представлена применением ингибиторов ацетилхолинэстеразы, мемантина, препаратов, оказывающих нейрометаболическое действие. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин) используются при нейродегенеративных процессах с целью коррекции дисбаланса аце-

ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

Елена Владимировна Лысогорская – канд. мед. наук, науч. сотр. VI неврологического отделения.

Сергей Анатольевич Ключников – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. V неврологического отделения.

тилолина в ключевых зонах коры и подкорковых структур головного мозга. Патогенетически обоснованным является применение при нейродегенерациях мемантина, служащего конкурентным обратимым антагонистом глутаматных NMDA-рецепторов, нормализующего паттерн глутаматергической трансмиссии [41]. К сожалению, доказательная база применения указанных групп препаратов не позволяет выработать общепринятые клинические стандарты лечения нейродегенераций.

Определенные перспективы в лечении нейродегенеративных заболеваний могут быть связаны с применением биологически активных соединений, обладающих комплексным действием в отношении ряда ключевых звеньев нейродегенерации, общих для разных форм патологии. Необходимо четкое понимание возможных точек приложения препаратов биологической природы, применяемых в неврологической практике, в качестве средств дополнительной терапии нейродегенеративных заболеваний [1, 4, 11, 12, 16, 20].

В настоящее время к препаратам биологической природы относится группа медицинских продуктов биологического происхождения, включая вакцины, препараты крови, аллергены, соматические клетки, ткани, рекомбинантные белки, нуклеиновые кислоты и олигонуклеотиды [44]. Биопрепараты либо получают из природных источников растительного или животного происхождения, либо синтезируют с помощью современных методов биотехнологий. Во многих странах, включая Российскую Федерацию, исследуется терапевтический потенциал биопрепаратов для лечения многих заболеваний, в том числе нейродегенеративных.

К группе препаратов биологической природы относятся известные пептидные препараты церебролизин и кортексин, являющиеся смесью биологически активных олигопептидов коры головного мозга скота. Эти препараты зарегистрированы как ноотропные средства, обладающие антиамилоидным эффектом [2]. В свете конформационной гипотезы развития нейродегенераций, связанных в том числе с образованием патологических конгломератов амилоида, указанное свойство данных полипептидных препаратов представляется очень важным в терапевтическом аспекте [7]. Широко известны солкосерил, основным действующим веществом которого являются компоненты крови телят, и Актовегин, также являющийся гемодериватом животного происхождения, который получают посредством диализа и ультрафильтрации, при этом проходят соединения с молекулярной массой менее 5 кДа. Актовегин и солкосерил являются многокомпонентными препаратами биологической природы (состоят более чем из 200 компонентов), что и обуславливает их плейотропное действие. Для этих препаратов заявлен широкий спектр терапевтического действия – антигипоксический и антиоксидантный эффекты, а также ангиопротективное действие, коррекция микроциркуляции и стимуляция регенерации

тканей [26]. При этом преимуществом Актовегина является его доказанная эффективность при патологии как центральной, так и периферической нервной системы.

При нейродегенеративных заболеваниях точками приложения Актовегина служат такие типовые патологические процессы, как оксидативный стресс, эксайтотоксичность и митохондриальная дисфункция [28]. Как уже отмечалось выше, одним из патогенетических механизмов развития БА, БП, БАС и БГ является повреждающее действие перекисных соединений, что провоцирует гибель соответствующих популяций нейронов. В недавно проведенных исследованиях было выявлено, что Актовегин ингибирует образование пероксида водорода и защищает нервные клетки от гибели по пути апоптоза [3, 24]. Этот механизм действия препарата был изучен в эксперименте на культуре нейрональных клеток SK-N-SH. В работе E.I. Astashkin et al. обсуждаются данные о различных сигнальных путях повреждения нервных клеток, активируемых пероксидом водорода, и механизмы протективного действия Актовегина [24]. При исследовании влияния Актовегина на нейрональный апоптоз оценивали заинтересованность таких MAPK-сигнальных путей (MAPK – митогенактивируемая протеинкиназа), как p38, ERK, JNK и PI3K. MAPK-сигнальные пути являются высококонсервативными у эукариот и содержат характерный модуль, состоящий из трех последовательно активируемых протеинкиназ. Эти пути активируются различными внеклеточными сигналами – гормонами, факторами роста, хемокинами и нейротрансммиттерами [38]. Существует 4 варианта реализации MAPK-сигнального пути посредством активации систем p38, ERK, ERK5 и JNK. Как правило, сигнальные пути ERK реагируют на активацию факторами роста, а JNK и p38 – на внеклеточные стрессовые сигналы (например, на перекисные соединения) [48]. Сигнальный путь PI3K – внутриклеточный процесс, центральным компонентом которого является фермент фосфоинозитид-3-киназа (PI3K). Это один из универсальных сигнальных путей, характерных для большинства клеток человека. Он активируется с целью прерывания реализации программы апоптоза. Было выявлено, что Актовегин оказывает нейропротективный эффект за счет активации сигнального пути PI3K и модуляции активности p38, что способствует выживанию нервных клеток [49].

Ранее был установлен антиапоптотический эффект Актовегина с заинтересованностью сигнального пути нуклеарного фактора NF- κ B [30]. Этот сигнальный путь является универсальным активатором процессов воспаления в случае как ишемического, так и нейродегенеративного повреждения мозга, вовлечен в клеточные механизмы памяти, внимания и обучения [35].

Нейропротективный эффект Актовегина был доказан и в исследованиях *in vivo* на лабораторных животных [39, 40]. В эксперименте на крысах имитировалась тотальная ишемия головного мозга и исследовался эффект Актовегина на

когнитивные функции и память. При проведении морфологических исследований было выявлено, что у крыс, входящих в группу Актовегина, оставались более сохранными нейроны гиппокампа и энторинальной коры, что и обуславливает положительный эффект препарата на память и внимание. Одновременно в исследовании был подтвержден нейропротективный потенциал Актовегина в отношении выживаемости нейрональных клеток.

Влияние препарата на клеточную выживаемость было продемонстрировано в экспериментах на культуре клеток гиппокампа: установлено, что Актовегин защищает клетки от воздействия перекисных соединений и снижает их гибель по пути апоптоза [30]. В этом эксперименте клетки гиппокампа крыс культивировались *in vitro* в присутствии β -амилоида в средах, содержащих Актовегин в различной концентрации (от 0,3 до 1000 мг/мл). При обычной культивации гиппокампальных нейронов в присутствии β -амилоида в клетках быстро запускается программа апоптоза, что отражает механизм гибели нейронов при БА. При культивации в присутствии Актовегина к 10-му дню наблюдается нейропротективный эффект препарата, выражающийся в 2,4-кратном увеличении числа выживших к этому моменту клеток культуры. В этом же эксперименте отмечалось увеличение в 3,6 раза числа синаптических контактов между нейронами в присутствии Актовегина в концентрации более 300 мг/мл. Повышение выживаемости нейронов гиппокампа при этом связывают с его антиоксидантной и метаболической активностью.

В развитии нейродегенеративных заболеваний важную роль играет нарушение метаболизма глюкозы: оно приводит к снижению общей активности центральной нервной системы и провоцирует развитие когнитивных нарушений [50]. Установлено, что при БА происходит угнетение передачи клеточного сигнала при участии инсулиноподобных рецепторов, а развитие инсулинорезистентности ассоциируется с нарушениями поведения [29, 37, 42]. Это позволило предположить, что при БА в патологический процесс первоначально вовлекаются наименее восприимчивые к инсулину области головного мозга с нарушенным гомеостазом глюкозы [47]. Для Актовегина был описан “инсулиноподобный эффект”, реализуемый за счет стимуляции метаболизма глюкозы и активации внутриклеточного переноса глюкозы [17, 25]. Таким образом, данный механизм действия Актовегина, активно используемый при лечении диабетической полиневропатии и сосудистой патологии мозга, может быть полезен при лечении нейродегенеративных заболеваний.

Проводились также экспериментальные исследования влияния Актовегина на выживаемость периферических нейронов и нервов. Характерным примером является исследование эффективности Актовегина при диабетической невропатии [28]. Положительный эффект препарата в этом случае был продемонстрирован на лабораторной модели с

использованием крыс линии Спрег-Доули, у которых экспериментальный диабет и диабетическая невропатия вызывались путем инъекции стрептозотоцина. Было выявлено снижение (до 35%) вовлечения чувствительных волокон седалищного нерва в патологический процесс у животных, получавших интраперитонеальные инъекции препарата. При этом статистически значимые различия с группой плацебо наблюдались при применении обеих доз препарата. В этом эксперименте также был выявлен биологический механизм действия Актовегина, связанный с супрессией так называемой ПАРП-активности (ПАРП – поли(АДФ-рибоза)-полимераза). Поли(АДФ-рибоза)-полимераза – ядерный фермент, играющий ключевую роль в обнаружении и репарации повреждений ДНК, при этом установлено, что избыточная активация ПАРП имеет негативные эффекты в виде запуска последовательных клеточных процессов, которые в конечном счете останавливают гликолиз и процесс митохондриального дыхания, что приводит к гибели клетки вследствие энергетического истощения.

В настоящее время Актовегин рекомендован для широкого использования с целью коррекции когнитивных нарушений и астенических расстройств после инсульта и в составе комплексной терапии хронической недостаточности мозгового кровообращения на фоне метаболического синдрома [13, 15, 19, 21, 22]. В то же время эффективность этого препарата подтверждена в клинических исследованиях диабетической полиневропатии, причем активное проведение исследований по оценке потенциала препарата при данной патологии продолжается во многих странах [18, 34, 51, 52]. Это обусловлено широкой распространенностью указанного неврологического осложнения сахарного диабета (диабетическая полиневропатия развивается у 1/3 пациентов с сахарным диабетом) и большой актуальностью данной проблемы. В отечественной и зарубежной литературе неоднократно и подробно была описана эффективность применения препарата Актовегин у пациентов, страдающих сосудистой патологией головного мозга и деменциями сосудистого и смешанного генеза [5, 19, 30]. Так, W. Jansen, G.W. Brueckner изучали действие Актовегина у пациентов с когнитивными расстройствами на фоне хронической недостаточности мозгового кровообращения [33]. В исследовании 120 пациентов получали пероральные формы Актовегина или плацебо. Было выявлено достоверное улучшение концентрации внимания и мышления в группе Актовегина по сравнению с показателями группы плацебо. В другом плацебоконтролируемом исследовании W.M. Herrmann et al. пролечили 120 пациентов с сенильной деменцией типа БА или мультиинфарктной деменцией [32]. На фоне терапии Актовегином у пациентов достоверно уменьшилась выраженность когнитивных нарушений. В исследовании B. Saletu et al. 180 пациентов с умеренными когнитивными расстройствами получали внутривенные инфузии Актовегина, на фоне которых достоверно

улучшились память, концентрация внимания [46]. О положительном влиянии препарата при умеренных когнитивных нарушениях и смешанных деменциях сообщали также S. Kanowski et al., W.D. Oswald et al. и другие исследователи [36, 43]. В настоящее время завершилось крупное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ARTEMIDA (A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Actovegin in Patients with Post-Stroke Cognitive Impairment) с участием 503 пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями, в котором Актовегин по первичной конечной точке (изменение по шкале ADAScog+ (Alzheimer Disease Assessment scale – cognitive subcomponent – когнитивная подшкала шкалы оценки выраженности болезни Альцгеймера) через 6 мес терапии) и ряду вторичных конечных точек продемонстрировал статистически достоверное превосходство над плацебо [31]. Таким образом, эффективность Актовегина наиболее хорошо изучена при когнитивных нарушениях различного генеза, в том числе при деменции альцгеймеровского типа, служащей одним из ключевых клинических проявлений нейродегенерации – БА. В то же время доказательная база применения Актовегина при других нейродегенерациях требует существенного расширения и проведения новых клинических исследований.

Таким образом, в результате экспериментального изучения механизмов действия современного биологического препарата Актовегин были выявлены его важнейшие точки приложения: влияние на транспорт и утилизацию глюкозы, уменьшение образования пероксида водорода, блокирование процессов перекисного окисления липидов и нейронального апоптоза, стабилизирующий эффект на клеточные мембраны, антиэксцитотоксический эффект, что подтверждает его антигипоксический и антиоксидантный эффекты, ангио- и нейропротективное действие. Эти свойства препарата предоставляют практическим врачам возможности его широкого применения в составе комплексной терапии при различных формах неврологической патологии, в том числе при нейродегенеративных заболеваниях.

Список литературы

1. Бучина А. // Рос. аптеки. 2008. № 6. С. 18.
2. Государственный реестр лекарственных средств // www.grls.rosminzdrav.ru
3. Гулевский А.К. и др. // Цитология. 2011. № 2. С. 135.
4. Дамулин И.В. // Нервные болезни. 2003. № 3. С. 13.
5. Ершов В.И. // Журн. неврол. и психиатр. 2011. № 8. С. 41.
6. Завалишин И.А. и др. Нейродегенеративные болезни и старение. М., 2001.
7. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. М., 2003.
8. Иллариошкин С.Н. // Неврол. журн. 2007. № 2. С. 34.
9. Иллариошкин С.Н. // Consilium Medicum. 2007. № 2. С. 107.
10. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы: Руководство для врачей. М., 2011.
11. Карабань И.Н. и др. // Журн. неврол. и психиатр. 2004. № 7. С. 54.
12. Макаренко А.Н. и др. // Патол. физиол. и эксперим. тер. 2008. № 2. С. 11.
13. Михайлова Н.М. и др. // Журн. неврол. и психиатр. 2013. № 7. С. 69.
14. Пономарев В.В. Нейродегенеративные заболевания: Руководство для врачей. СПб., 2013.
15. Путилина М.В. // Нервные болезни. 2013. № 1. С. 26.
16. Скребицкий В.Г. и др. // Анн. клин. и эксперим. неврол. 2008. № 2. С. 23.
17. Строков И.А. и др. // Нервные болезни. 2012. № 3. С. 21.
18. Строков И.А. и др. // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2011. № 2. С. 50.
19. Танашян М.М. и др. // Анн. клин. и эксперим. неврол. 2009. № 3. С. 41.
20. Шавловская О.А. // Журн. неврол. и психиатр. 2013. № 6. С. 74.
21. Шахпаронова Н.В. // Анн. клин. и эксперим. неврол. 2010. № 4. С. 4.
22. Шмырев В.И. и др. // Рус. мед. журн. 2003. № 4. С. 216.
23. Andersen P., Al-Chalabi A. // Nat. Rev. Neurol. 2011. V. 7. P. 603.
24. Astashkin E.I. et al. // Dokl. Biol. Sci. 2013. V. 448. P. 57.
25. Brownly M. // Nature. 2001. V. 414. P. 813.
26. Buchmayer F. et al. // Wien. Med. Wochenschr. 2001. V. 161. P. 80.
27. Checkoway H. et al. // IARC Sci. Publ. 2011. V. 163. P. 407.
28. Dieckmann A. et al. // Exp. Clin. Endocr. Diab. 2012. V. 120. P. 132.
29. Ding A. et al. // J. Neural. Transm. Park. Dis. Dement. Sect. 1992. V. 4. P. 213.
30. Elminger M.W. et al. // Neuromol. Med. 2011. V. 13. P. 266.
31. Guekht A. et al. // Dement. Geriatr. Cogn. Dis. Extra. 2013. V. 14. P. 459.
32. Herrmann W.M. et al. // Z. Geriatrie. 1992. V. 5. P. 46.
33. Jansen W., Brueckner G.W. // Therapiewoche. 1982. V. 41. P. 3.
34. Jansen W., Beck E. // Опыт клинического применения актовегина в эндокринологии. М., 2005. С. 11–20.
35. Kaltschmidt B. et al. // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2009. V. 1. P. 1.
36. Kanowski S. et al. // Pharmacopsychiatry. 1995. V. 28. P. 125.
37. Lannert H., Hoyer S. // Behav. Neurosci. 1998. V. 112. P. 1199.
38. Lenassi M. et al. // Radiol. Oncol. 2006. V. 40. P. 51.
39. Machicao F. et al. // J. Neurol. Sci. 2012. V. 322. P. 222.
40. Meilin S. et al. // J. Cell. Mol. Med. 2014. V. 18. P. 1623.
41. Miguel-Hidalgo J.J. et al. // Neurobiol. Aging. 1998. V. 39. P. 542.
42. Nitsch R. et al. // Neurosci. Lett. 1991. V. 128. P. 199.
43. Oswald W.D. et al. // Z. Gerontopsychol. Psychiatr. 1991. V. 4. P. 209.
44. Rader R.A. // Nat. Biotechnol. 2008. V. 26. P. 743.
45. Saiki S. et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2012. V. 83. P. 430.
46. Saletu B. et al. // Neuropsychobiology. 1990–1991. V. 24. P. 135.
47. Salkovic-Petrisic M. et al. // J. Neural. Transm. Suppl. 2007. V. 72. P. 217.
48. Yang S.H. et al. // Gene. 2013. V. 513. P. 1.
49. Yurinskaya M.M. et al. // Dokl. Biol. Sci. 2014. V. 456. P. 215.
50. Zhao W.Q. et al. // Eur. J. Pharmacol. 2004. V. 490. P. 71.
51. Ziegler D. // Curr. Diabetes Rev. 2011. V. 7. P. 208.
52. Ziegler D. et al. // Diabetes Care. 2009. V. 32. P. 1479.