

Болезнь Паркинсона и нейротрофический гомеостаз

М.В. Ершова, Е.О. Иванова, С.Н. Иллариошкин

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, число случаев которого в мире неуклонно увеличивается. Симптоматическое лечение БП высокоэффективно, однако не предотвращает дальнейшей гибели нейронов в центральной нервной системе и сопровождается большим количеством осложнений, значительно ухудшающих качество жизни. Поэтому ключевой задачей долговременного ведения пациентов с БП является назначение препаратов, которые обеспечивали бы нейротрофическую поддержку и могли влиять на естественное течение болезни. С учетом того, что в молекулярном патогенезе БП большое значение имеет дисбаланс системы нейротрофинов, целесообразным представляется применение препарата Церebroлизин, содержащего сложный комплекс низкомолекулярных церебральных пептидов, микроэлементов, витаминов и других биологически активных веществ. В обзоре анализируется терапевтический потенциал Церebroлизина в лечении БП и других нейродегенеративных заболеваний. Подчеркивается безопасность препарата даже при его назначении у наиболее пожилых пациентов, принимающих обычно комбинацию различных противопаркинсонических средств.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, нейродегенеративные заболевания, нейротрофины, Церebroлизин, нозомодифицирующий эффект.

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее возрастзависимое нейродегенеративное заболевание, распространенность которого неуклонно увеличивается на протяжении последних 50 лет в связи с устойчивой тенденцией к постарению населения развитых стран мира. По этому показателю БП уступает лишь болезни Альцгеймера. На сегодняшний день средняя популяционная распространенность БП составляет 120–150 случаев на 100 000 населения, в том числе 1–2% у лиц старше 70 лет [1]. Согласно прогнозам, при сохранении нынешней демографической динамики к 2050 г. число лиц, страдающих БП, увеличится в несколько раз, поэтому такое большое значение в настоящее время придается поиску возможностей воздействия на нейродегенеративный процесс [2, 3]. Очевидно, что БП – это серьезный вызов, стоящий перед современным обществом и определяющий необходимость тесного взаимодействия неврологов со специалистами фундаментального профиля – нейрофармакологами, патофизиологами, экспериментальными нейробиологами и др.

Основные двигательные проявления БП обусловлены гибелью дофаминпродуцирующих нейронов черной субстанции среднего мозга, дегенерацией нигростриатного пути и дестабилизацией функциональной сети подкорко-

вых ядер. Снижение тормозного влияния дофамина на нейроны стриатума приводит к относительному преобладанию активности холинергических систем мозга. Дополнительное значение имеет эксайтотоксический эффект избыточных концентраций глутамата, обусловленный дезинтеграцией стриокортикальных связей вследствие поражения дофаминергического мезокортикального пути [4]. В соответствии с описанной схемой патогенеза БП, стандартные противопаркинсонические препараты, широко применяемые на практике, направлены на коррекцию моноаминергического дисбаланса в центральной нервной системе (ЦНС) (леводопа, агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы моноаминоксидазы В и катехол-О-метилтрансферазы), а также на подавление избыточной глутаматергической (амантадины) и холинергической (центральные холинотики) нейротрансмиссии [3–5]. Некоторые соединения, например новый противопаркинсонический препарат сафинамид (он пока не зарегистрирован в нашей стране) и амантадины, характеризуются комбинацией нескольких вышеуказанных механизмов действия.

Грамотное применение всего терапевтического арсенала позволяет не только получить выраженный симптоматический эффект и на протяжении длительного времени контролировать двигательную сферу и качество жизни больных БП, но и удлинить на 4–7 лет продолжительность их жизни [3, 6]. Дополнительные возможности лечения связаны с технологией хирургической нейромодуляции – высокочастотной стимуляцией глубоких отделов головного мозга, которая чрезвычайно эффективна в преодолении проблем с моторикой [6]. Однако, несмотря на разнообразие существующих на сегодняшний день противопаркинсонических средств и достигнутые успехи в лечении этого

ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

Мargarита Владимировна Ершова – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. 5-го неврологического отделения.

Екатерина Олеговна Иванова – канд. мед. наук, науч. сотр. 5-го неврологического отделения.

Сергей Николаевич Иллариошкин – член-корр. РАН, зам. директора по научной работе, рук. отдела исследований мозга.

Контактная информация: Иллариошкин Сергей Николаевич, snillario@gmail.com

тяжелого заболевания, в целом проблемы ведения пациентов с БП на различных стадиях нейродегенеративного процесса остаются очень сложными и далекими от окончательного решения. На это есть несколько причин.

Во-первых, несмотря на выраженный симптоматический эффект, через 2–5 лет от начала терапии леводопой практически у всех пациентов развиваются характерные побочные эффекты в виде двигательных флуктуаций (феномен истощения дозы, феномен “включения–выключения”, йо-йоинг и др.) и разнообразных лекарственных дискинезий. Их патофизиология определяется уменьшением числа стриатных пресинаптических дофаминергических окончаний и снижением суммарной “буферной” способности этих нейронов к тоническому выделению медиатора, неадекватным дофаминовым метаболизмом в окружающих глиальных клетках, а также развитием денервационной гиперчувствительности либо блоков постсинаптических D_2 -рецепторов (и частично D_3 -рецепторов) полосатого тела [7, 8]. Существенный вклад в развитие осложнений многолетней терапии вносят свойства самой леводопы как весьма “проблемной” молекулы – короткий период полужизни в крови, узкое окно абсорбции в желудочно-кишечном тракте, конкуренция с пищевыми аминокислотами при прохождении через гистогематические барьеры.

Во-вторых, по мере течения БП всё большее значение приобретают симптомы, обусловленные поражением недофаминергических систем ЦНС – норадренергических, серотонинергических, ацетилхолинергических и др. [4]. В их число входят постуральные расстройства, снижение когнитивных функций и деменция, прогрессирующая вегетативная недостаточность и т.д. Эти клинические проявления не поддаются коррекции при помощи стандартной дофаминергической терапии, а между тем их влияние на инвалидизацию и качество жизни пациентов с развернутой стадией БП весьма значительно и может перевешивать влияние моторных симптомов заболевания [5].

В-третьих, и это самое главное, симптоматическая терапия с использованием стандартных противопаркинсонических препаратов не предотвращает дальнейшего прогрессирования нейродегенеративных изменений и нарастания глобального атрофического процесса головного мозга [4, 9]. Это принципиальное ограничение существующей терапевтической парадигмы справедливо и применительно ко всем другим нейродегенеративным заболеваниям.

Всё изложенное свидетельствует о настоятельной необходимости применения в терапии БП и сходных форм патологии нозомодифицирующих подходов – лекарственных и нелекарственных методов воздействия, которые могли бы способствовать поддержанию трофики нейронов и механизмов адаптивной нейропластичности, замедлению темпа нейродегенерации и, в конечном счете, цитопротекции на уровне клеток-мишеней в ЦНС. Хорошо известно, что при БП существует стадия “предболезни” – латентная фаза па-

тологического процесса, которая на годы предшествует появлению отчетливой симптоматики. На различных экспериментальных моделях, в том числе на трансгенных животных, установлено, что воздействия на патологический процесс наиболее успешны как раз в этой латентной стадии либо в ранней симптомной стадии заболевания [9, 10]. Поэтому проблемы ранней диагностики и нозомодифицирующей терапии БП непосредственно связаны друг с другом.

Перечень испытывавшихся в разные годы терапевтических подходов, ориентированных на модификацию течения БП, достаточно велик: это применение антиоксидантов, антагонистов глутаматных рецепторов и другие эксайтотоксических препаратов, антиапоптозных соединений, стабилизаторов функции митохондрий, нейроиммунофилиновых лигандов и др. [3, 4, 11]. Весьма перспективной группой препаратов этой категории признаются *нейропептидные регуляторы*. Они обладают полимодальными механизмами действия в отношении различных типов нейронов и глиальных клеток, влияя на когнитивные и аффективные функции, устойчивость к стрессу, болевой порог, нейропластичность и общие компенсаторно-адаптивные реакции [12, 13]. Эффект применяемых в неврологии биологически активных пептидных соединений реализуется через систему эндогенных *нейротрофинов* – важнейших регуляторов процессов пролиферации, дифференцировки, поддержания жизнеспособности и функционирования нейронов, формирования цитоархитектуры мозговой ткани [14, 15]. Нейротрофины (нейротрофические факторы) представляют собой сигнальные молекулы, которые синтезируются в виде предшественников (пронейротрофинов) в эндоплазматическом ретикулуме нейронов и глиальных клеток (прежде всего в неокортексе и гиппокампе), претерпевая в дальнейшем сложный клеточный процессинг. Нейротрофины воздействуют на различные типы трансмембранных рецепторов. Воздействие на высокоаффинные мембранные тирозинкиназные рецепторы (Trk) осуществляется зрелыми нейротрофинами и приводит к фосфорилированию регуляторных белков и запуску транскрипции генов, контролирующих кальциевый гомеостаз, синаптические функции и выживание нейронов [16–18]. Еще один (низкоаффинный) класс рецепторов, взаимодействующий преимущественно с пронейротрофинами (в меньшей степени – со зрелыми нейротрофическими молекулами), связан с белком p75 и активируется при помощи цитохром-С-каспазного каскада [19]. В нейронах поддерживается строгий баланс пронейротрофинов и зрелых форм нейротрофических факторов (конкуренция внутриклеточных сигналов с рецепторов Trk и p75), сбой которого чреват инициацией апоптоза [20].

Нарушение трофической регуляции представляет собой значимый элемент патогенетического молекулярного каскада БП и других нейродегенеративных заболеваний. Так, при БП одним из факторов α -синуклеиновой агрегации в гибнущих нейронах является дисбаланс в системе

мозговых нейротрофинов, и в частности недостаточность глиопроизводного фактора роста нервов (GDNF), играющего большую роль в выживаемости дофаминергических нейронов и защищающего культуру этих клеток от различных нейротоксинов [21–23]. Четкие доказательства эффективности GDNF были получены в экспериментах у обезьян и крыс с MPTP- или 6-OHDA-индуцированным паркинсонизмом (MPTP – 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин, 6-OHDA – 6-гидроксидофамин): улучшение двигательных функций, увеличение плотности дофаминергических нейронов и повышение уровня дофамина в подкорковых ядрах наблюдалось как после непрерывной 3-месячной инфузии GDNF в стриатум и интравентрикулярно, так и после доставки гена GDNF в мозг экспериментальных животных при помощи лентивирусных, аденовирусных и аденоассоциированных вирусных векторов [24–27]. В клинической практике особый интерес вызывает генная терапия БП с использованием генов GDNF и его структурного аналога нейртурина, которые доставляются в мозг путем стереотаксического введения в стриатум соответствующих генно-инженерных конструкций на основе вирусных векторов [28]. Первые промежуточные результаты могут служить свидетельством перспективности указанного подхода в реализации стратегии нейропротекции и нейрорепарации при БП, однако оценка долговременных эффектов остается спорной [29–31]. Сравнительно недавно было открыто новое, эволюционно консервативное семейство трофических ростовых факторов, включающее пептиды CDNF (церебральный дофаминовый нейротрофический фактор) и MANF (мезенцефальный астроцитарный нейротрофический фактор) [32]. Оба пептида характеризуются нейропротекторными и репаративными свойствами на животных моделях БП, что обусловлено воздействием на комплекс I митохондриальной дыхательной цепи, стабилизацией эндоплазматического ретикулума, антиапоптозным и другими эффектами [33]. Предварительные результаты экспериментов с введением CDNF/MANF в стриатум грызунам с токсическим паркинсонизмом свидетельствуют о высоком превентивном и терапевтическом потенциале этих соединений, что требует продолжения доклинических исследований и, в перспективе, выхода в клиническую практику [34, 35].

Не менее значима роль нейротрофического гомеостаза и в молекулярном патогенезе двух других классических нейродегенеративных заболеваний – болезни Альцгеймера и болезни Гентингтона [22, 36]. Например, при болезни Гентингтона экспансия полиглутаминовых остатков в составе мутантного белка гентингина приводит к угнетению синтеза мозгового нейротрофического фактора (BDNF) по механизму транскрипционной дисрегуляции [37]. Помимо этого мутация затрагивает постулируемую BDNF-транспортирующую функцию гентингина [38]. Снижение уровня BDNF выявлено в головном мозге (главным образом в полосатом теле) и сыворотке у пациентов с бо-

лезнью Гентингтона, а также на экспериментальных моделях этого заболевания *in vivo* и *in vitro* [37, 39]. У трансгенных “гентингиновских” мышей дополнительная инактивация гена BDNF приводила к более ранней манифестации неврологического синдрома [40]. Поскольку в норме BDNF доставляется из коры в проекционные зоны полосатого тела и играет важную роль в функционировании стриатных нейронов, можно предположить, что утрата этой функции в результате полиглутаминовой мутации имеет прямое отношение к гибели стриатных нейронов при болезни Гентингтона.

Таким образом, представленные экспериментальные и клинические данные указывают на важную роль нарушения пептидной нейротрофической поддержки в развитии дегенеративного процесса при БП, болезни Гентингтона, болезни Альцгеймера и других патологиях. Однако прямая доставка нейротрофинов в головной мозг, как отмечено выше, сопряжена со значительными техническими сложностями, а предложенный новый подход с использованием малых молекул, повышающих экспрессию нейротрофинов в мозге, находится пока в самом начале своего развития [22, 41]. На сегодняшний день наиболее реальной возможностью в оказании необходимой трофической поддержки клеткам ЦНС является применение биологически активных нейропептидов, таких как препарат **Церебролизин** – продукт высокотехнологичного экстрагирования пептидной фракции головного мозга молодых свиней, содержащий сложный комплекс низкомолекулярных нейротрофинов. Биологическая активность Церебролизина при поражениях мозга обусловлена действием совокупности небольших молекул (с молекулярной массой менее 10 кДа), хорошо проникающих через гематоэнцефалический барьер и сходных по своим свойствам с естественными нейротрофическими факторами [42, 43]. Препарат содержит мотивы нейротрофических факторов (CNTF (цилиарный нейротрофический фактор), GDNF, IGF-1, IGF-2 (инсулиноподобные ростовые факторы 1 и 2)), энкефалино-/эндорфиноподобные молекулы, фрагменты тиреолиберина, орексина, галанина, глутатиона и другие пептиды, а также смесь свободных аминокислот (гистидин, глицин, серин) и микроэлементов (кобальт, литий, цинк, селен, марганец). Он не только эффективно воздействует на пептидный и микроэлементный церебральный гомеостаз, но и обладает витаминоподобной активностью (цианкобаламин, тиамин, альфа-токоферол, фолаты) [44–47]. Установлено, что Церебролизин способен модулировать активность глутаматных рецепторов и уровень нейротрансмиттеров, подавлять амилоидогенез и улучшать утилизацию глюкозы в мозге, оказывать антиапоптозные и антиоксидантные эффекты [48, 49].

Проникновение пептидов Церебролизина через гематоэнцефалический барьер было убедительно продемонстрировано в докладе W.H. Frey et al. (2005), сделанном на рабочем совещании по изучению Церебролизина (неопубликованные данные). Как видно на рисунке, у крыс после



Иммунолюминесцентная картина распределения фрагментов Церебролизина в различных участках головного мозга крысы после периферического введения (по Frey W.H. et al., 2005, с изменениями).

периферического введения препарата наблюдается весьма широкое распространение пептидных фрагментов по различным областям головного мозга, что и обуславливает чрезвычайно полиморфные эффекты Церебролизина. Важно подчеркнуть, что в рамках современных представлений об ограниченном нейрогенезе в определенных отделах зрелого мозга (субвентрикулярная область, гиппокамп) выявлена способность Церебролизина стимулировать нейрогенез в зубчатой извилине гиппокампа [42, 50]. Под воздействием Церебролизина происходят активация сигнального каскада Shh, стимулирование ангиогенеза и модуляция синтеза оксида азота [49].

Оценке эффектов Церебролизина при неврологической патологии посвящено большое число исследований, в том числе двойных слепых плацебоконтролируемых. Препарат достоверно улучшает когнитивные функции после нетяжелой черепно-мозговой травмы, причем аналогичный эффект был обнаружен и в эксперименте с закрытой травмой головы у крыс [51, 52]. При цереброваскулярных заболеваниях Церебролизин способствует регрессу неврологического дефицита, уменьшению объема зоны инфаркта, снижению тяжести сосудистой деменции, нормализации биоэлектрической активности мозга и метаболического статуса [53–55]. При изучении болезни Альцгеймера в эксперименте и клинической практике установлено, что Церебролизин уменьшает уровень β -амилоида и гиперфосфорилированного тау-белка в мозговой ткани, увеличивает плотность синапсов, восстанавливает уровень ацетилхолина, а также достоверно улучшает когнитивные функции у пациентов с легкой и умеренной стадией заболевания по данным метаанализа проведенных в мире рандомизированных контролируемых исследований [56–58]. Важно отметить, что положительный

терапевтический эффект Церебролизина у пациентов с болезнью Альцгеймера может сохраняться на протяжении 6 мес после проведенного курса лечения [59, 60]. Выявлен благоприятный эффект Церебролизина в отношении клинических (неврологический статус, психические функции) и электроэнцефалографических показателей у пациентов с различными хроническими энцефалопатиями [61].

Применение Церебролизина при БП также имеет определенную доказательную базу. Фундаментальным обоснованием для назначения препарата у пациентов с БП являются представленные выше данные о важнейшей роли нарушений трофического гомеостаза в механизмах развития этого заболевания. Терапевтический потенциал Церебролизина при различных формах паркинсонизма находит свое подтверждение как в эксперименте, так и в клинической практике. Например, этот потенциал был в полной мере продемонстрирован на классической модели паркинсонизма у крыс, вызванной инъекцией нейротоксина 6-OHDA в черную субстанцию: введение Церебролизина таким животным сопровождалось восстановлением уровня дофамина в среднем мозге и стриатуме, нормализацией показателей окислительного стресса и улучшением двигательных функций [62]. На модели ротенонового паркинсонизма у крыс применение Церебролизина имело сопоставимый клинический эффект с приемом синемета и внутривенным введением мезенхимальных стволовых клеток (хотя эффект последних в клинической практике так и не был подтвержден) [63]. Установлено, что Церебролизин способствует улучшению выживаемости нейронов при нейродегенерации “паркинсонического” типа *in vitro* и *in vivo* [64]. У пациентов с БП курсовое лечение Церебролизин (при внутривенном введении препарата) приводит к достоверному улучшению ряда электроэнцефалогра-

фических показателей мозговой активности (латентности пика Р300 и других компонентов событийных вызванных потенциалов) [65]. Особенно значимый эффект был отмечен при акинетической форме заболевания [66].

Наш собственный опыт применения Церебролизина при БП весьма благоприятен. Препарат в составе комплексной терапии помогает стабилизировать состояние пациентов, способствует улучшению моторики (особенно ходьбы) и снижению выраженности ряда немоторных проявлений заболевания (дневная сонливость, апатия, нарушения внимания и памяти), а также обеспечивает удачное нейротрофическое “прикрытие” и поддержку при необходимости перехода на новую схему противопаркинсонической терапии. Общее противоастеническое действие Церебролизина проявляется повышением умственной и физической работоспособности, что четко отмечается как самими пациентами, так и их родственниками. Следует подчеркнуть, что препарат безопасен при курсовом лечении даже у пожилых пациентов, т.е. у той категории лиц с БП, которые наиболее “ранимы” и склонны к развитию разнообразных осложнений (таких как психомоторное возбуждение, нарушение суточного ритма сна, спутанность сознания и т.д.) на фоне приема лекарственных препаратов с нейроактивным действием.

Таким образом, можно с уверенностью утверждать, что будущее в терапии БП связано с применением рациональной, научно обоснованной комбинации эффективных симптоматических средств и хирургических методов нейромодуляции с препаратами, воздействующими на течение нейродегенеративного процесса.

Список литературы

- Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *European Journal of Epidemiology* 2011 Jun;26(Suppl 1):S1-58.
- Peine A, Faulkner A, Jaeger B, Moors E. Science, technology and the 'grand challenge' of aging – understanding the socio-material constitution of later life. *Technological Forecasting and Social Change* 2015;93:1-9.
- Olanow CW, Schapira AHV. Therapeutic prospects for Parkinson disease. *Annals of Neurology* 2013 Sep;74(3):337-47.
- Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, Schrag AE, Lang AE. Parkinson disease. *Nature Reviews Disease Primers* 2017 Mar;3:17013.
- Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. Под ред. Штока В.Н., Ивановой-Смоленской И.А., Левина О.С. М.: МЕДпресс-информ; 2002. 608 с.
- Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона. Под ред. Иллариошкина С.Н., Левина О.С. М.: МЕДпресс-информ; 2016. 336 с.
- Jenner P. Pathophysiology and biochemistry of dyskinesia: clues for the development of non-dopaminergic treatments. *Journal of Neurology* 2000 Apr;247(Suppl 2):ii43-50.
- Hauser RA, McDermott MP, Messing S. Factors associated with the development of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson disease. *Archives of Neurology* 2006 Dec;63(12):1756-60.
- Jenner P, Morris HR, Robbins TW, Goedert M, Hardy J, Ben-Shlomo Y, Bolam P, Burn D, Hindle JV, Brooks D. Parkinson's disease –

the debate on the clinical phenomenology, aetiology, pathology and pathogenesis. *Journal of Parkinson's Disease* 2013;3(11):1-11.

- Иллариошкин С.Н. Течение болезни Паркинсона и подходы к ранней диагностике. В кн.: *Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам II Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием)*. Под ред. Иллариошкина С.Н., Левина О.С. М., 2011: 41-7.
- Picconi B, Calabresi P. Targeting metabotropic glutamate receptors as a new strategy against levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease? *Movement Disorders* 2014 May;29(6):715-9.
- Лысогорская Е.В., Ключников С.А. Точки приложения препаратов биологической природы в терапии нейродегенеративных заболеваний. *Нервные болезни* 2015;2:10-3.
- Teng KK, Felice S, Kim T, Hempstead BL. Understanding proneurotrophin actions: recent advances and challenges. *Developmental Neurobiology* 2010 Apr;70(5):350-9.
- Гомазков О.А. Нейротрофические и ростовые факторы мозга: регуляторная специфика и терапевтический потенциал. *Успехи физиологических наук* 2005;2:22-40.
- Dechant G, Neumann H. Neurotrophins. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2002;513:303-34.
- Barde YA. Neurotrophins: a family of proteins supporting the survival of neurons. *Progress in Clinical and Biological Research* 1994;390:45-56.
- Белецкий И.П., Мошникова А.Б., Прусакова О.В. Пути передачи цитотоксического сигнала рецепторами семейства TNF-Rs. *Биохимия* 2002;67(3):377-95.
- Галоян А.А. Нейрохимия нейроэндокринной системы мозга: сигнальные молекулы. *Нейрохимия* 2001;2:83-95.
- Bibel M, Barde YA. Neurotrophins: key regulators of cell fate and cell shape in the vertebrate nervous system. *Genes & Development* 2000 Dec;14(23):2919-37.
- Friedman WJ. Proneurotrophins, seizures, and neuronal apoptosis. *Neuroscientist* 2010 Jun;16(3):244-52.
- Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. М.: Янус-К; 2003. 248 с.
- Allen SJ, Watson JJ, Shoemark DK, Barua NU, Patel NK. GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration. *Pharmacology & Therapeutics* 2013 May;138(2):155-75.
- Lin LF, Doherty DH, Lile JD, Bektesh S, Collins F. GDNF: a glial cell line-derived neurotrophic factor for midbrain dopaminergic neurons. *Science* 1993;260(5111):1130-2.
- Grondin R, Zhang Z, Yi A, Cass WA, Maswood N, Andersen AH, Elsberry DD, Klein MC, Gerhardt GA, Gash DM. Chronic, controlled GDNF infusion promotes structural and functional recovery in advanced parkinsonian monkeys. *Brain* 2002 Oct;125(Pt 10):2191-201.
- Smith AD, Kozlowski DA, Bohn MC, Zigmond MJ. Effect of AdGDNF on dopaminergic neurotransmission in the striatum of 6-OHDA-treated rats. *Experimental Neurology* 2005 Jun;193(2):420-6.
- Brizard M, Carcenac C, Bemelmans AP, Feuerstein C, Mallet J, Savasta M. Functional reinnervation from remaining DA terminals induced by GDNF lentivirus in a rat model of early Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease* 2006 Jan;21(1):90-101.
- Eberling JL, Kells AP, Pivrotto P, Beyer J, Bringas J, Federoff HJ, Forsayeth J, Bankiewicz KS. Functional effects of AAV2-GDNF on the dopaminergic nigrostriatal pathway in parkinsonian rhesus monkeys. *Human Gene Therapy* 2009 May;20(5):511-8.
- Herzog CD, Dass B, Gasmil M, Bakay R, Stansell JE, Tuszynski M, Bankiewicz K, Chen EY, Chu Y, Bishop K, Kordower JH, Bartus RT. Transgene expression, bioactivity, and safety of CERE-120 (AAV2-neurturin) following delivery to the monkey striatum. *Molecular Therapy* 2008 Oct;16(10):1737-44.
- Marks WJ Jr, Bartus RT, Siffert J, Davis CS, Lozano A, Boulis N, Vitek J, Stacy M, Turner D, Verhagen L, Bakay R, Watts R, Guthrie B, Jankovic J, Simpson R, Tagliati M, Alterman R, Stern M, Baltuch G, Starr PA, Larson PS, Ostrem JL, Nutt J, Kieburtz K, Kordower JH,

- Olanow CW. Gene delivery of AAV2-neurturin for Parkinson's disease: a double-blind, randomised, controlled trial. *The Lancet Neurology* 2010 Dec;9(12):1164-72.
30. Bartus RT, Brown L, Wilson A, Kruegel B, Siffert J, Johnson EM Jr, Kordower JH, Herzog CD. Properly scaled and targeted AAV2-NRTN (neurturin) to the substantia nigra is safe, effective and causes no weight loss: support for nigral targeting in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease* 2011 Dec;44(1):38-52.
 31. Kordower JH, Bjorklund A. Trophic factor gene therapy for Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2013 Jan;28(1):96-109.
 32. Lindholm P, Voutilainen MH, Laurén J, Peränen J, Leppänen VM, Andressoo JO, Lindahl M, Janhunen S, Kalkkinen N, Timmusk T, Tuominen RK, Saarma M. Novel neurotrophic factor CDNF protects and rescues midbrain dopamine neurons *in vivo*. *Nature* 2007;448(7149):73-7.
 33. Airavaara M, Voutilainen MH, Wang Y, Hoffer B. Neurorestoration. *Parkinsonism & Related Disorders* 2012 Jan;18(Suppl 1):S143-6.
 34. Voutilainen MH, Bäck S, Peränen J, Lindholm P, Raasmaja A, Männistö PT, Saarma M, Tuominen RK. Chronic infusion of CDNF prevents 6-OHDA-induced deficits in a rat model of Parkinson's disease. *Experimental Neurology* 2011 Mar;228(1):99-108.
 35. Airavaara M, Harvey BK, Voutilainen MH, Shen H, Chou J, Lindholm P, Lindahl M, Tuominen RK, Saarma M, Hoffer B, Wang Y. CDNF protects the nigrostriatal dopamine system and promotes recovery after MPTP treatment in mice. *Cell Transplantation* 2012;21(6):1213-23.
 36. Lad SP, Neet KE, Mufson EJ. Nerve growth factor: structure, function and therapeutic implications for Alzheimer's disease. *Current Drug Targets. CNS and Neurological Disorders* 2003 Oct;2(5):315-34.
 37. Zuccato C, Cattaneo E. Role of brain-derived neurotrophic factor in Huntington's disease. *Progress in Neurobiology* 2007 Apr;81(5-6):294-330.
 38. Gauthier LR, Charrin BC, Borrell-Pagès M, Dompierre JP, Rangone H, Cordelières FP, De Mey J, MacDonald ME, Lessmann V, Humbert S, Saudou F. Huntingtin controls neurotrophic support and survival of neurons by enhancing BDNF vesicular transport along microtubules. *Cell* 2004 Jun;118(1):127-38.
 39. La Spada AR, Weydt P, Pineda VV. Huntington's disease pathogenesis: mechanisms and pathways. In: *Neurobiology of Huntington's disease: applications to drug discovery*. Lo DC, Hughes RE, editors. Chapter 2. Boca Raton, FL: CRC Press/Taylor & Francis; 2011.
 40. Canals JM, Pineda JR, Torres-Peraza JF, Bosch M, Martín-Ibañez R, Muñoz MT, Mengod G, Ernfors P, Alberch J. Brain-derived neurotrophic factor regulates the onset and severity of motor dysfunction associated with enkephalinergic neuronal degeneration in Huntington's disease. *Journal of Neuroscience* 2004 Sep;24(35):7727-39.
 41. Niu S, Zhang LK, Zhang L, Zhuang S, Zhan X, Chen WY, Du S, Yin L, You R, Li CH, Guan YQ. Inhibition by multifunctional magnetic nanoparticles loaded with alpha-synuclein RNAi plasmid in a Parkinson's disease model. *Theranostics* 2017 Jan;7(2):344-56.
 42. Tatebayashi Y, Lee MH, Li L, Iqbal K, Grundke-Iqbal I. The dentate gyrus neurogenesis: a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica* 2003 Mar;105(3):225-32.
 43. Rockenstein E, Mante M, Adame A, Crews L, Moessler H, Masliah E. Effects of Cerebrolysin on neurogenesis in an APP transgenic model of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica* 2007 Mar;113(3):265-75.
 44. Громова О.А., Кудрин А.В. Новые грани молекулярной фармакологии нейротрофиков природного происхождения. Микроэлементы как компонент нейропротекторных лигандов (обзор). *Международный медицинский журнал* 2011;5:441-5.
 45. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гоголева И.В., Пронин А.В., Стельмашук Е.В., Исаев Н.К., Генрихс Е.Е., Демидов В.И., Волков А.Ю., Хаспеков Г.Л., Александрова О.П. Фармакокинетический и фармакодинамический синергизм между нейрорепептидами и литием в реализации нейротрофического и нейропротективного действия церебролизина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2015;11(3-1):65-72.
 46. Торшин И.Ю., Громова О.А. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. М.: МЦНМО; 2012. 747 с.
 47. Chen H, Tung YC, Li B, Iqbal K, Grundke-Iqbal I. Trophic factors counteract elevated FGF-2-induced inhibition of adult neurogenesis. *Neurobiology of Aging* 2007 Aug;28(8):1148-62.
 48. Hartbauer M, Hutter-Paier B, Skofitsch G, Windisch M. Antipapoptotic effects of the peptidergic drug Cerebrolysin on primary cultures of embryonic chick cortical neurons. *Journal of Neural Transmission (Vienna)* 2001;108(4):459-73.
 49. Громова О.А., Пронин А.В., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Гришина Т.Р. Нейротрофический и антиоксидантный потенциал нейрорепептидов и микроэлементов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2015;7(4):92-100.
 50. Zhang C, Chopp M, Cui Y, Wang L, Zhang R, Zhang L, Lu M, Szalad A, Doppler E, Hitzl M, Zhang ZG. Cerebrolysin enhances neurogenesis in the ischemic brain and improves functional outcome after stroke. *Journal of Neuroscience Research* 2010 Nov;88(15):3275-81.
 51. Chen CC, Wei ST, Tsaia SC, Chen XX, Cho DY. Cerebrolysin enhances cognitive recovery of mild traumatic brain injury patients: double-blind, placebo-controlled, randomized study. *British Journal of Neurosurgery* 2013 Dec;27(6):803-7.
 52. Zhang Y, Chopp M, Meng Y, Zhang ZG, Doppler E, Mahmood A, Xiong Y. Improvement in functional recovery with administration of Cerebrolysin after experimental closed head injury. *Journal of Neurosurgery* 2013 Jun;118(6):1343-55.
 53. Formichi P, Radi E, Battisti C, Di Maio G, Dotti MT, Muresanu D, Federico A. Effects of cerebrolysin administration on oxidative stress-induced apoptosis in lymphocytes from CADASIL patients. *Neurological Sciences* 2013 Apr;34(4):553-6.
 54. Chen N, Yang M, Guo J, Zhou M, Zhu C, He L. Cerebrolysin for vascular dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 Jan;(1):CD008900.
 55. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гоголева И.В. Механизмы нейротрофического и нейропротекторного действия препарата церебролизин при ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2014;3-2:43-50.
 56. Masliah E, Diez-Tejedor E. The pharmacology of neurotrophic treatment with Cerebrolysin: brain protection and repair to counteract pathologies of acute and chronic neurological disorders. *Drugs Today (Barcelona, Spain)* 1998) 2012 Apr;48(Suppl A):3-24.
 57. Ubhi K, Rockenstein E, Vazquez-Roque R, Mante M, Inglis C, Patrick C, Adame A, Fahnestock M, Doppler E, Novak P, Moessler H, Masliah E. Cerebrolysin modulates pronerve growth factor/nerve growth factor ratio and ameliorates the cholinergic deficit in a transgenic model of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience Research* 2013 Feb;91(2):167-77.
 58. Gauthier S, Proaño JV, Jia J, Froelich L, Vester JC, Doppler E. Cerebrolysin in mild-to-moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2015;39(5-6):332-47.
 59. Гаврилова С.И., Жариков Г.А. Современная стратегия патогенетической терапии болезни Альцгеймера. *Вестник ПАМН* 2001;7:13-8.
 60. Moessler H. Новые данные о церебролизине: эффективность, базирующаяся на доказательствах. *Фарматека* 2007;6:33-42.
 61. Wenzel E. The effect of cerebrolysin on chronic encephalopathy. An experimental psychological and electroencephalographic study (author's translation). *Münchener Medizinische Wochenschrift* 1976;118(45):1473-6.
 62. Noor NA, Mohammed HS, Mourad IM, Khadrawy YA, Aboul Ezz HS. A promising therapeutic potential of cerebrolysin in 6-OHDA rat model of Parkinson's disease. *Life Sciences* 2016 Jun;155:174-9.
 63. Ahmed H, Salem A, Atta H, Ghazy M, Aglan H. Do adipose tissue-derived mesenchymal stem cells ameliorate Parkinson's disease in rat model? *Human & Experimental Toxicology* 2014 Dec;33(12):1217-31.

64. Deigner HP, Haberkorn U, Kinscherf R. Apoptosis modulators in the therapy of neurodegenerative diseases. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2000 Apr;9(4):747-64.
65. Луханина Е.П., Карабань И.Н., Буренок Ю.А., Мельник Н.А., Березецкая Н.М. Электроэнцефалографические показатели деятельности мозга при лечении церебролизином болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2004;104(7):54-60.
66. Subrt O. Therapeutic experience with Cerebrolysin in severe akinetic form of Parkinson's disease. In: *Proceedings of III Symposium on Cerebrolysin*; 1991 May 21; Moscow. Moscow, 1991: 71-80.

Parkinson's Disease and Neurotrophic Homeostasis

M.V. Ershova, E.O. Ivanova, and S.N. Illarioshkin

Parkinson's disease (PD) is a chronic progressive neurodegenerative disease with a steadily growing number of cases worldwide. Symptomatic treatment of PD is highly effective, but it does not halt further demise of the central nervous system neurons and is accompanied by a great number of complications influencing the quality of life. Therefore, the key challenge of long term care of PD patients is the prescription of medications that would allow neurotrophic support and could modify the natural disease course. Considering the imbalance of the neurotrophins system in molecular pathogenesis of PD, it seems promising to use the drug Cerebrolysin containing a complex of low-molecular cerebral peptides, trace elements, vitamins and other biologically active compounds. In this review, therapeutic potential of Cerebrolysin in the treatment of PD and other neurodegenerative diseases is analyzed. The safety of the drug even in the oldest patients usually taking a combination of different antiparkinsonian medications is emphasized.

Key words: Parkinson's disease, neurodegenerative disorders, neurotrophins, Cerebrolysin, disease-modifying effect.