

Некоторые патофизиологические механизмы, реализующиеся в мозге в ответ на его очаговое поражение (инсульт), и их изменения при использовании клеточной терапии

Л.А. Шевченко¹, В.И. Грищенко², О.С. Прокопюк², В.Е. Чадаев², В.Г. Карпенко³

¹Запорожский государственный медицинский университет

²Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

³Харьковская медицинская академия последипломного образования

Высокая актуальность проблемы cerebro-васкулярных заболеваний, обусловленная наблюдающимся ростом данной патологии, определяет ее большую значимость, что, прежде всего, связано с увеличением наиболее тяжелых ее осложнений – мозговых инсультов [1,2]. Международные эпидемиологические исследования констатируют, что от мозгового инсульта ежегодно умирают 4-7 млн человек. В большинстве стран инсульт занимает 2-3 место в структуре общей смертности населения. В мире ежегодно инсульт переносят около 6 млн человек, а стойкая потеря трудоспособности вследствие этого занимает одно из ведущих мест в общей структуре нетрудоспособности населения. Помимо инсультов, хронические сосудистые прогрессирующие поражения мозга (дисциркуляторные энцефалопатии) также обуславливают формирование выраженных и зачастую стойких симптомокомплексов (атактического, псевдобульбарного, паркинсонического и др.) [2].

Глубокая полифакторность этиопатогенетических механизмов, сложные и неоднозначные нейропатологические и патобиохимические процессы, формирующиеся при данных заболеваниях, требуют проведения обоснованных дифференцированных терапевтических воздействий. В то же время их проведение не всегда приводит к желаемому результату. Последнее обосновывает целесообразность дальнейших исследований использования как современных средств (ангионейропротективных, антиапоптогенных, антиоксидантных) так и препаратов, реализующих интенсивные трофические воздействия (ростовые факторы, нейропептиды, нейротрансмиттеры, цитокины, нейрогормоны, эмбриональные стволовые и нервные клетки и др.). Последние являются биологическими препаратами, которые в современной литературе получили название препаратов эмбриофетоплацентарного комплекса (ЭФПК) [3-5]. Данные биологические препараты, обладая высокой степенью селективности, мощными иммуно-

нейропротективными эффектами в сочетании с отсутствием в них факторов, реализующих аллергические реакции и реакции отторжения, имеют все основания для использования в лечении cerebro-васкулярных заболеваний.

В аспекте исследования острого мозгового инсульта важно отметить особую значимость формирования острой церебральной ишемии в его структуре, глубоко влияющей на формирование церебрального морфологического дефекта обуславливающего развитие стойких неврологических синдромов. Острая церебральная ишемия, возникшая как следствие локальной аноксии мозга, имеет полифакторный и неоднородный характер. Ее полиэтиологические, полипатогенетические и патобиохимические аспекты служат мишенью для дальнейшего углубленного изучения как клиницистами, так и патофизиологами. Внезапно возникший энергетический дефицит вследствие фокальной гипоксии – аноксии, приводит к изменениям клеточных мембран, что реализуется быстрыми реакциями глутамат-кальциевого каскада. Энергетический дефицит является одним из главных механизмов, реализующих гибель нейронов в ядерной зоне инфаркта (Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, 2001 г.) [6]. В зоне пенумбры более мягко представленная ишемия индуцирует биохимические реакции, приводящие к вторичной экспрессии генов апоптоза, а также генов, которые реализуют адгезию, противовоспалительные и трофические факторы в зоне очага поражения. Эксайтотоксичность, обусловленная гипераминноацидэргической нейротрансмиссией, принимает участие в развитии оксидантного стресса [6].

Описанные основные патобиохимические изменения включают механизмы реализующие запрограммированную смерть нейронов сочетающуюся с некробиозом вследствие аноксии мозга.

Следовательно, гибель нервных клеток при церебральной ишемии развивается по двум путям: некробиоза и апоптоза. Вместе с тем, скорость формирования патобиохимических реакций в определенной степени обусловлена развитием аспарат- и глутамат-эргической

Адрес для корреспонденции: Шевченко Л.А., Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина 69097; тел.:+38 (0612) 32-05-50

эксайтотоксичности. Последняя зависит от уровня и степени метаболизма гипераминоацидэргических нейротрансмиттерных систем. Уровень их активности глубоко вариабелен; в определенной степени последние обусловлены особенностями генотипа; скоростью развития острой фокальной ишемии, а также состоянием антисистем, ингибирующих патологические возбудительные аминокислоты и тормозящих формирование патологических систем, обладающих негативными функциями [7].

Доказанный гетерогенный характер биохимических процессов, реализующих острую фокальную ишемию (мозговой ишемический инсульт) в определенной степени зависит и от состояния глиозных структур и, прежде всего, микроглии, вызывающей негативные эффекты, что способствует увеличению зоны некроза и изменениям в зоне ишемической полутени (пенумбры). Состояние нейронов пенумбры, находящихся в условиях пониженного энергетического метаболизма и претерпевающих определенные негативные изменения преимущественно на уровне клеточных мембран, оказывает определенное отрицательное воздействие на метаболизм нейронов в целом, а также на их способность генерировать биопотенциалы, но вместе с тем, носит обратимый характер (при условии проведения соответствующих адекватных воздействий) [8-12]. В то же время нейроны пенумбры обладают способностью принимать участие в формировании патологических систем в мозге, оказывающих интенсивные негативные эффекты на формирование компенсаторных реакций при церебральном инсульте [7, 13].

При возникновении патологического процесса в мозге (мозгового инсульта) помимо физиологических реакций саногеназа, реализующих компенсаторные механизмы, формируются и патологические системы, оказывающие негативные эффекты. Их функционирование связано с изменением активности нейронов (ствола мозга, хвостатого ядра, медиобазальных образований и др.). Последние приобретают выраженные гиперактивные свойства, которые приводят к генерированию неконтролируемых интенсивных потоков импульсов, ингибирующих физиологические репаративные процессы в мозге [7, 14, 15].

Следовательно, сложные полифакторные механизмы, отражающие генез церебрального ишемического инсульта, проявляются как указанными ранее патологическими процессами в структуре церебральной ишемии, так и формированием патологических систем, усиливаю-

щих повреждающие эффекты церебральных морфологических образований в зоне очага инсульта, которые сочетаются с физиологически детерминированными механизмами саногеназа.

Неврологические синдромы, развивающиеся вследствие инсульта и отражающие степень и объем повреждения ткани мозга, носят гетерогенный характер, что в определенной степени обусловлено и негативным воздействием описанных ранее патологических систем, обуславливающих их глубокий полиморфизм [7, 14, 16].

На наш взгляд, важной представляется точка зрения о возможности конкурентных взаимоотношений процесса компенсации при мозговом инсульте с механизмами его ингибирования, которые и приводят к развитию синдромов "пренебрежения" ("neglect-syndrom") [14, 15].

Все вышеуказанное, свидетельствуя о формировании гетерогенных неврологических синдромов у лиц с мозговым ишемическим инсультом, и их недостаточной курабельностью, обуславливает поиски новых терапевтических воздействий, которые позволили бы значительно уменьшить выраженность неврологических расстройств, возникающих вследствие мозгового инсульта.

Вполне понятно, что использование препаратов ЭФПК, обеспечивающих интенсивные нейротрофические, нейро-, ангиопротективные и иммунопротективные эффекты, на наш взгляд глубоко целесообразно и вполне обоснованно, так как их применение позволяет позитивно решить многие проблемы, лежащие в основе данной патологии. Доказано, что препарат гомогенат церебральной ткани (криоцелл, криоцеребрум) значительно улучшает метаболические процессы в нейронах мозга, повышает скорость спруттинга, что приводит к увеличению количества дополнительных аксонов и обуславливает определенное улучшение нарушенной функции, вплоть до ее полного восстановления у пациентов с перенесенным инсультом на стадии восстановительного периода.

В остром периоде мозгового инсульта, в котором развиваются гетерогенные патобиохимические процессы с формированием эксайтотоксичности, оксидантного стресса, экспрессии генов апоптоза и некробиоза, что приводит к морфологическому дефекту, более расширено показано использование препаратов ЭФПК. На наш взгляд следует считать, что наиболее эффективным является использование нервных клеток, гемонейронала и гемопозитических клеток печени. Последние, ингибируя эксайтотоксичность, обуславливают повышенную концентрацией возбуждающих

нейротрансмиттерных аминокислот (глутамата и аспартата) не только тормозят патобиохимические механизмы, приводящие к повреждению нейронов, но в дальнейшем способны ингибировать и их некроз. Данные биопрепараты также по-видимому обладают свойством тормозить развитие патологических систем в мозге, что на наш взгляд, обусловлено их способностью нормализации мозгового метаболизма, и что, прежде всего, связано с наличием в них большого количества ростовых факторов, эмбриональных нейрогормонов и нейромедиаторов.

Как было отмечено выше, указанные патологические системы, представленные гиперактивными нейронами, способными генерировать неконтролируемые потоки импульсов, оказывают интенсивные негативные воздействия на регенерационно-репаративные процессы и, следовательно, затрудняют восстановление постинсультных неврологических синдромов.

Все вышеизложенное убедительно свидетельствует о целесообразности использования препаратов ЭФПК в комплексном лечении пациентов, страдающих мозговым инсультом как в остром, так и в раннем восстановительном периодах, так как позволяет более адекватно решить проблему реабилитации постинсультных больных и в определенной степени обеспечить ингибирование негативных патологических систем, что также повысит эффективность процесса реабилитации.

Наш опыт использования данных препаратов в комплексном лечении пациентов с мозговым инсультом ишемического и геморрагического характера в раннем, восстановительном, резидуальном периодах достоверно свидетельствовал о выраженном терапевтическом эффекте.

Под нашим наблюдением находилось 22 пациента, из которых 8 – страдающие мозговым инсультом и 14 – дисциркуляторной энцефалопатией. Этиологические факторы у пациентов полностью соответствовали литературным данным; имели место церебральный атеросклероз, артериальная гипертензия, патология магистральных артерий головы, подтвержденная дуплексным сканированием, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет [6, 16]. У лиц с мозговым инсультом наблюдались очаговые неврологические симптомокомплексы, отличавшиеся недостаточной курабельностью. У пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией преобладали такие синдромы, как паркинсонический, псевдобульбарный и синдром когнитивных нарушений. Традиционное лечение проводимое неоднократно, сопровождалось недолговременным и неглубоким эффектом.

Использование препаратов ЭФПК в сочетании с традиционными лекарственными средствами привело к значительному терапевтическому эффекту у пациентов в виде уменьшения двигательных расстройств (уменьшение выраженности гемипареза на 2,5-2 балла), значительного улучшения речевых функций, регресса атактического синдрома и выраженного уменьшения клинических проявлений паркинсонизма.

Небольшое количество наблюдений (в связи с небольшим количеством пациентов, которым проводилось комплексное лечение с применением препаратов ЭФПК), свидетельствующих о выраженном позитивном результате у всех пациентов, не позволяет утверждать о возможности стопроцентной эффективности данных препаратов при проведении терапевтических воздействий при цереброваскулярных заболеваниях. Вместе с тем, полученные результаты свидетельствуют о четкой позитивной терапевтической тенденции при их использовании. Данное положение подтверждается литературными сведениями, свидетельствующими о выраженном кардио- и ангиопротективном эффекте гемопоэтических клеток печени при ишемической болезни сердца [17]. На состоявшемся в 2000 году XXIV Конгрессе Европейского общества кардиологов были представлены клинические наблюдения по введению стволовых клеток больным с острым инфарктом миокарда и их значительной эффективности, полной безопасности при лечении данными методиками. Стволовые клетки могут быть использованы также при таких заболеваниях, как сахарный диабет, болезни печени, желудочно-кишечного тракта, так как их введение способствует восстановлению нарушенных функций пораженных органов, а также приводит к увеличению выживаемости в эксперименте и в клинической практике [17].

Гемопоэтические клетки печени (в препарате содержится около 60-70 % стволовых клеток) обладают высокой эффективностью в лечении прогрессирующих поражений нервной системы, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, хорея Гентингтона. Доказано, что стволовые клетки позитивно влияют на нейроны экстрапирамидной системы, медиобазальных образований и кортикальных структур. Обладая высокой селективностью стволовые клетки способны положительно воздействовать на пораженные структуры, не влияя на здоровую ткань. Их возможная способность ингибировать патологические системы в мозге открывает широкие перспективы в лечении многих incurable заболеваний нервной системы.

Литература

1. Гусев Е.И. Проблемы инсульта в России. // Журн. европ. и психиатр. им. С.С.Корсакова. Инсульт.– 2003.– Вып.9.– С.3-5.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России.// Журн. неврол. и психиатр. им.С.С. Корсакова. Инсульт.–2003.– Вып. 9.– С.114.
3. Грищенко В.И. Достижения и перспективы развития клеточной и тканевой терапии. // Междунар. мед. журнал.– 1999.– Т.5, №4.– С. 6-10.
4. Грищенко В.И., Сандомирский Б.П. Концепция клеточной терапии // Проблемы криобиологии.– 2000.– №1.– С. 3-7.
5. Яворская В.А., Греленюк А.А., Фломин Ю.В. Лечение цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваний с применением тканевой и клеточной трансплантации. // Проблемы криобиологии.– 2001.– №3.– С. 37.
6. Гусев Е.И. Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина.– 2001.– 327 с.
7. Крыжановский Г.Н. Общая теория патофизиологических механизмов неврологических и психопатологических синдромов // Журн. неврол. и психиатр.– 2002.– Т.1, Вып.2, №11.– С. 4-13.
8. Дубченко А.М. Активность ферментов митохондрий и содержание метаболитов энергетического обмена в коре головного мозга крыс, обладающих различной чувствительностью к гипоксии: Дис. ... д-ра мед.наук.– М., 1976.– 289 с.
9. Drejer J., Larson J.M., Schousboe A. Characterisation of L-glutamate uptake into and release from astrocytes? cultured from different brain regions // Exp. Brain. Res.– 1982.– Vol. 47.– P. 259-269.
10. Higuchi T., Fernandez E.J., Maudsley A.A. et al. Mapping of lactate and N-acetyl-L-aspartate predicts interaction during acute focal ischemia: in vivo ¹H magnetic resonance spectroscopy in rats // Neurosurgery.– 1996.– Vol.38, N1.– P. 121-129.
11. Choi D.W., Koh J.Y. Zinc and brain injury // Annu. Rev. Neurosci.– 1998.– Vol. 21.– P.347-375.
12. Власова И.Г., Куцов Г.М., Ломакин Ю.В. и др. Влияние гипоксии на нейроны различных структур мозга в условиях переживающих срезов / “Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция.” Материалы Второй Всероссийской конференции.– М., 1999.– С. 14
13. Шевченко Л.А. Двигательная патология в структуре мозгового супратенториального инсульта и ее современная терапевтическая коррекция.– Запорожье: Просвіта, 2005.– С. 208.
14. Robertson I.A., North N.T., Geggie C. Spacimotor cueing in unilateral left neglect :three case studies of its therapeutic effects //J. of Neurology,Neurosurgery & Psychiatry.– 1992.– Vol. 55, N9.– P. 799-805.
15. Halligan F.W, Marshall J.G. When two is one: a case study of spatial parsing in visual neglect // Perception.– 1993.– Vol. 22, N3.– P. 309-312.
16. Виленский В.С., Аносов Н.Н. Инсульт.– Л.: Медицина.– 1980.– 272 с.
17. Вермель А.Е. Стволовые клетки: общая характеристика и перспективы применения в клинической практике // Клин. мед.– 2004.– №1.– С. 5-10.