

О. О. Акименко

Клініко-генетичні особливості суїцидальної поведінки хворих на шизофренію*Обласна психіатрична лікарня № 1
(с. Стрілече, Харківська область)*

Суїциди залишаються основною причиною підвищеної смертності при шизофренії, суттєвим фактором, що знижує якість життя, важкою проблемою для родини хворого, а також фінансовим тягарем для суспільства в цілому.

Суїцидальні схильності є однією з невирішених проблем лікування шизофренії. При цьому, стандартні терапевтичні методи малоефективні.

Перед медичною наукою поставлені подальші цілі: виявити генетичні маркери суїцидальної поведінки хворих на шизофренію, на цій основі удосконалити профілактику суїцидальних дій серед цієї категорії хворих і запропонувати нові, більш ефективні методи їх лікування, тобто розробити і впровадити нові сучасні методи прогнозування та корекції суїцидальної поведінки хворих на шизофренію.

E. A. Akimenko

The clinical — genetically particularity of suicidal behaviour of patients with schizophrenia*The Regional mental hospital N 1
(v. Strelechie, Kharkiv region)*

Suicide remains principal cause of the increased death rate among the patients with schizophrenia, essential factor lowering quality of life, difficult problem for family of patient and besides of this, financial burden for the whole society.

The propensity to suicide is one of the problems in treatment of schizophrenia, that is not solved yet. The standard therapeutic methods are ineffective here.

This way the something following aim is for medical science: to determine genetic markers of suicidal behaviour of patients with schizophrenia, to improve preventive maintenance of suicidal actions among such patients on this basis, to offer new more effective methods of their treatment, what means: to develop and introduce new methods of forecasting and correction of suicidal behaviour among the patients with schizophrenia.

616.83-089.843

В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев

Институт нейрохирургии им. акад. А. П. Ромоданова АМН Украины (г. Киев)

**НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ
КОМПЛЕКСНЫХ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ**

Учитывая современные данные относительно эффективности применения механизмов клеточной и тканевой трансплантации при различных типах патологии головного и спинного мозга, можно сделать вывод, что нейрональная или глиогенная дифференцировка нейрогенных клеток имеет значение в лечении ограниченного ряда заболеваний (травма спинного мозга, болезнь Паркинсона, демиелинизирующие заболевания). При трансплантации нейрогенных клеток, молодых нейронов или нервной ткани эмбрионального происхождения полноценной в функциональном плане дифференцировки клеток нейронального типа, которая сопровождалась бы необходимым восполнением погибших интегрированных зрелых нейронов реципиентного мозга, не происходит, поскольку тканевое окружение не располагает к правильному и полноценному течению этого процесса, как это имеет место в период эмбрионального развития головного мозга. В большинстве же случаев наибольшее значение в активации восстановительных процессов в поврежденном мозге имеет комплексное диффузное влияние трофических факторов, некоторые из них, однако, могут секретироваться молодыми нейронами, не принимающими участие в функционировании нервных сетей реципиентного мозга. Исходя из этого, в настоящее время, несмотря на во многом идеализированную перспективность развития методов восстановительной тканевой нейроинженерии, которые позволили бы восстанавливать наиболее простые в топологическом плане нейронов головного мозга, наиболее выраженным комплексным эффектом на аутогенное восстановление поврежденного мозга имеют препараты, обладающие широким спектром нейротрофических влияний.

Церебролизин является известным в медицинской практике ноотропным препаратом, который представляет собой продукт протеолитического расщепления белков головного мозга свиньи. Точный количественный спектр пептидов и аминокислот в составе пре-

парата, по всей видимости, установить невозможно в силу вариабельности течения протеолитического расщепления. Аналогично, нет смысла утверждать о принципиальной возможности определения всех путей действия этого препарата на головной мозг. Приходится только констатировать общие последствия комплексного действия препарата в контексте известных в настоящее время механизмов функционирования головного мозга и патогенетических путей развития заболеваний [2]. В. И. Смоланка (2005) отмечает, что Церебролизин обладает мультимодальным действием. Главным компонентом в механизме положительного действия препарата, учитывая современные данные, следует признать действие пептидных аналогов нейротрофических факторов на нейрональные структуры головного мозга [1–3].

По данным многих авторов, Церебролизин оказывает нейротрофическое действие на культивируемые нервные клетки, стимулирует рост нервных окончаний и дифференцировку нейронов в культуре. Существует значительное число данных относительно антитоксического воздействия Церебролизина на нервные клетки, предотвращающего их гибель после добавления неблагоприятных по отношению к исследуемым клеткам факторов. Аналогичного рода результаты получены также и в эксперименте на моделях различных видов повреждения головного мозга. Комплексное положительное действие Церебролизина в контексте восстановления нервной системы при различных типах патологии головного мозга, сопровождающейся нейрональным дефицитом, было продемонстрировано в различных клинических исследованиях [1–3].

В развитии длительной потенциации (long-term potentiation — LTP) в гиппокампе принимают участие такие факторы роста и дифференциации клеток, как NGF, BDNF, рецепторы *trkB* и *trkA*, факторы EGF и FGF, PDGF; поверхностные молекулы адгезии: эфрин-A5, эфрины типа B и их рецепторы, NCAM,

Е- и N-кадгерины, протокадгерины, *thy-1*, *L1\NgCAM*, телэнцефалин, интегрини и интегринассоциированные протеины, NB-GAM и N-синдекан, тенасцин-с; спектрин и кальпаин, плазмин, кальпаастатин и т. д. [6, 13, 14, 18, 22, 32, 35, 39, 40].

NGF и BDNF играют немаловажную роль в индуцировании и поддержании LTP, а также в дальнейшем тканевом ремоделировании нейронных сетей [10, 16, 35]. L. Minichiello и соавт. (2002) показали, что *trkB* участвует в гиппокампальной пластичности путем активации PLC γ и последующего фосфорилирования протеинкиназы CaMKIV и фактора транскрипции CREB. Можно полагать, что BDNF выступает в роли необходимого, но недостаточного фактора в процессе индукции и поддержания LTP; он скорее создает возможность для развития стойких изменений синаптической передачи и формирования поздней LTP, что сказывается на электрофизиологических характеристиках синапсов [32].

Многими исследованиями установлено, что нейротрофины являются морфогенными факторами поздних стадий нейроонтогенеза, особенно во время формирования связей в составе зрительного анализатора (L. C. Katz, C. J. Shatz, 1996; R. I. Cabelli и соавт., 1997; S. Mriganka и соавт., 2001; C. Dehay и соавт., 2001). Нейротрофины выступают в роли регуляторов ремоделирования шипиковых контактов во время развития и поддержания LTP (M. Haletic-Savatic и соавт., 1999; N. Toni и соавт., 1999). Нейротрофины могут транспортироваться в активной, связанной с тирозинкиназными рецепторами форме. Этот цитоплазматический транспорт осуществляется как от тела нейрона, так и ретроградно, причем в ассоциированном с эндосомальными мембранами виде [32]. Поэтому нейротрофинзависимый тирозинкиназный каскад может активироваться и непосредственно возле ядра нейрона. Ядерными мессенджерами каскада трансдукции от активированных нейротрофинами молекул *trkA* и *trkB* являются белки типа CREBP [32]. Итак, нейротрофины участвуют в активном изменении синаптических контактов не только в области генерирования LTP, но и в других участках коры большого мозга, распространяя таким образом ремоделирующие сигналы по эфферентным аксональным окончаниям гиппокампа. В то же время нейротрофины регулируют дифференциацию молодых нейронных клеток гиппокампа. С учетом этого становится очевидным, что на поздних стадиях LTP преобладают процессы постепенного тканевого ремоделирования нейронных ансамблей гиппокампа и нервных сетей других участков коры большого мозга.

Все это говорит о наличии активных процессов LTP-зависимого ремоделирования структуры межнейронных связей в гиппокампе. Подобного рода соединения принимают участие в функционировании не только гиппокампальных нейронов. Поэтому следует ожидать, что продукты протеолитического расщепления такого рода белков присутствуют в Церебролизине, а сам препарат в силу этого свойства оказывает модулирующее влияние на процессы ремоделирования нейронов различной локализации. Так как изменение структуры нейронной сети, по всей видимости, как-то сопряжено с образованием следов запоминаемой информации, в первую очередь на уровне гиппокампа, то этим следует объяснять положительное влияние Церебролизина на умственные

процессы и более всего — на ремоделирование нейронных сетей. Последнее имеет наибольшее значение во время перестройки центральных отделов нервной системы при компенсации возникшего дефицита клеточного компонента.

Наиболее интересными для современного понимания механизмов действия подобного рода комплексов нейротрофических препаратов являются данные относительно влияния Церебролизина на деятельность гиппокампа, которая тесно связана с процессами ремоделирования нейронных ансамблей, топологии связей дифференцированных нейронов и нейрогенез [2]. Так, было установлено, что Церебролизин вызывает долговременные изменения электрофизиологической активности в гиппокампе и коре большого мозга. В механизмах развития этого эффекта следует выделять воздействие компонентов препарата на синаптическую передачу, особенно посредством влияния на пресинаптические рецепторы A1 (аденозиновые) и ГАМК (тип B). Церебролизин влияет на течение нейропластических процессов в гиппокампе, что проявляется положительным эффектом на образование дендритных шипиков. По данным, которые приводят со ссылкой Г. Е. Читаева и соавт. (2005), применение Церебролизина приводит к увеличению количества нейрогенных клеток коры большого мозга. Все эти эффекты препарата сопровождаются достоверным улучшением способности животных к обучению, что было продемонстрировано на различных моделях выработки поведенческих реакций [2].

Данные о механизмах влияния Церебролизина на нейрогенераторные процессы в гиппокампе находят подтверждение в свете современных представлений о функционировании нейрогенных клеток гиппокампа и механизмов регуляции нейрогенеза в этом участке головного мозга.

Важными в плане изучения роли нейрогенных клеток субгранулярной зоны зубчатой извилины (SGZ DG) в запоминании новой информации специфичной для гиппокампа модальности являются исследования E. Gould, A. Beylin и соавт. (1999), H. Praag и соавт. (1999), E. Gould и соавт. (2001), а также T. J. Shors и соавт. (2001). Относительно механизмов поддержания нейрогенной активности в гиппокампе существует множество современных данных. Наиболее интересны в плане изучения действия комплексов трофических препаратов следующие данные.

K. Deisseroth и соавт. (2004) показали, что возбуждающие нейротрансмиттеры запускают дифференциацию гиппокампальных нейрогенных стволовых клеток (НСК) по нейрональному пути. Согласно A. I. Persson и соавт. (2003), добавление в среду β -эндорфина или селективная активация μ - и δ -опиоидных рецепторов НСК гиппокампа взрослой крысы приводит к увеличению их пролиферативной активности. J. K. Ryu и соавт. (2003) установили, что АТФ посредством активации пуринорецепторов увеличивает пролиферативную активность НСК человека *in vitro*. По данным A. Cheng и соавт. (2003), S. M. Gibbs (2003) NO, как и глутамат, снижает пролиферативную активность клеток на фоне усиления дифференциации. По данным C. Zhou и соавт. (2004), НСК *in vitro* экспрессируют на своей поверхности функционально активные ацетилхолиновые рецепторы мускаринового типа, стимуляция которых приводит к активации

пролиферации нейрогенных клеток и потенцированию дифференцировки.

Кроме того, Т. Ueki и соавт. (2003) обнаружили, что астроциты и гранулярные клетки зубчатой извилины, которые окружают НСК SGZ GD, секретируют фактор Neurogenesis-1. Функция его, вероятнее всего, заключается в направлении дифференциации потомков НСК по нейрональному пути. Согласно Н. Toda и соавт. (2003), митотически активные клетки гиппокампа зрелых животных секретируют фактор SDNSF (stem cell-derived neural stem/progenitor cell supporting factor), который оказывает поддерживающее влияние на НСК гиппокампального происхождения *in vitro* даже при отсутствии сопутствующей стимуляции FGF2, но при этом не влияет на их митотическую активность.

Необходимо также учитывать данные относительно общих механизмов регуляции пролиферативной активности нейрогенных клеток головного мозга.

S. Nishihara и соавт. (2003) указывают, что в регуляции клеточного цикла НСК во время эмбриогенеза участвуют белки семейства Wnt. K. Lai и соавт. (2003) установили, что нейрогенные клетки гиппокампа взрослой крысы *in situ* и НСК *in vitro* экспрессируют специфичный рецептор Shh — белок Ptc. Добавление в среду культивирования НСК молекул Shh вызывает выраженный пролиферативный ответ. R. Machold и соавт. (2003) обнаружили, что нарушение экспрессии фактора сигнальной трансдукции Smo вызывает снижение способности НСК SVZ боковых желудочков давать рост нейросферам. Исключение экспрессии Shh приводит к уменьшению количества нейрогенных клеток в постнатальном гиппокампе, а стимуляция Shh-зависимой сигнальной трансдукции увеличивает пролиферативную активность нейрогенных клеток головного мозга зрелых животных.

D. J. Martens и соавт. (2002) установили, что введение EGF, FGF2 и гепарина в полость четвертого желудочка взрослой мыши приводило к повышению пролиферативной активности в ткани SVZ. Среди потомков пролиферирующих клеток экспрессия маркеров зрелых нейронов отсутствовала. По данным Y. Ohkubo и соавт. (2004), нейрогенные клетки эмбрионального гиппокампа экспрессируют рецепторы FGF, FGFR1. D. Maric и соавт. (2003) установили, что НСК конечного мозга крысы экспрессируют как FGFR1, так и в меньшей мере FGF, чего нельзя сказать о EGF и EGFR. По их данным bFGF поддерживает потенциальный статус телэнцефалических НСК и в то же время потенцирует Ca²⁺-зависимую дифференциацию НСК эмбрионального мозга.

R. D. Learish и соавт. (2000) обнаружили, что добавление в среду культивирования нестинположительных клеток EGF или bFGF сопровождается кратковременным повышением цитоплазматической активности протеинкиназы MAPK. A. Cheng и соавт. (2004) установили, что в присутствии bFGF нейрогенные прогениторы экспрессируют коннексин-43 — фактор образования межклеточных контактов. Механизм bFGF-зависимой экспрессии коннексина-43 включает активацию p42/p44 MAPK. По данным N. Israsena и соавт. (2004), ключевая роль в трансдукции сигнала FGF2 в НСК принадлежит β-катенину.

Механизм промитотического действия EGF на НСК не ограничивается активацией EGFR. I. Caille и соавт. (2004) установили, что внутриклеточная трансформация промитотического сигнала EGF тре-

бует коактивации клеток фактором sAPP (soluble form of amyloid precursor protein). EGF-зависимое поддержание потенциального статуса и пролиферативной активности НСК, при котором, по всей видимости, происходит активация экспрессии EGFR, сопровождается секрецией sAPP.

A. Falk и соавт. (2002) показали, что амфирегулин (amphiregulin, семейство EGF) является промитотическим фактором по отношению к НСК мыши. Экспрессия амфирегулина была выявлена в ткани хороидального сплетения желудочков зрелого головного мозга и в гиппокампе млекопитающих, что указывает на участие этого фактора в регуляции пролиферации и дифференциации нейрогенных клеток *in vivo*.

Y. Arsenijevic и соавт. (2001) установили, что в присутствии IGF1 факторы роста EGF и FGF2 демонстрируют промитотическое влияние на НСК стриатума. IGF1 выступает модулирующим фактором, который обеспечивает проявление промитотического эффекта EGF в отношении нейрогенных стволовых и прогениторных клеток эмбрионального стриатума.

Данные относительно влияния фактора роста LIF на НСК противоречивы. Так, Q. L. Ying и соавт. (2003) указывают, что LIF при содействии внутриклеточных протеинов из семейства SMAD поддерживает мультипотентный статус НСК *in vitro* и тормозит их дифференциацию. Аналогичные данные получены S. F. Pagano и соавт. (2000) в ходе изучения НСК обонятельной луковицы человека. Согласно L. S. Wright и соавт. (2003) LIF увеличивает уровень культуральной экспансии НСК, изолированных из коры большого мозга человека, останавливает старение популяции и увеличивает число клеточных делений.

T. Shimazaki и соавт. (2001) установили, что в субэпендимарном слое желудочков головного мозга взрослых мышей, лишенных экспрессии LIFR, количество нейрогенных клеток было значительно меньшим, чем у нормальных животных. Аналогичные данные были получены относительно популяции TH-положительных нейронов обонятельной луковицы. Интравентрикулярное введение CNTF потенцировало самовоспроизведение НСК. Авторы указывают, что CNTF угнетает или вообще исключает коммитирование НСК на глиальный путь развития.

Вместе с тем, существуют данные, согласно которым LIF способствует нейрональной и астроглиальной дифференциации НСК млекопитающих (S. A. Koblar и соавт., 1998; K. Nakashima и соавт., 1999; M. Molne и соавт., 2000; M. Pitman и соавт., 2004). Например, M. Pitman и соавт. (2004) установили, что активация LIFRβ потенцирует клоногенную дифференциацию НСК, изолированных из ткани головного мозга зародышей мыши, и останавливает образование нейросфер в культуре. При этом он вызывает повышение экспрессии GFAP в культивируемых клетках. Согласно R. Galli, S. F. Pagano и соавт. (2000) одновременное добавление в среду LIF и CNTF потенцирует образование нейронов в культуре НСК, которые изолировали из диэнцефальной области мозга зародышей человека. Параллельно исследователи установили, что PDGF, наоборот, угнетает пронеурональную дифференциацию НСК промежуточного мозга.

Y. Sun и соавт. (2002) указывают, что такие факторы роста, как NGF, BDNF, NT3, NT4/5 и NT6 потенцируют нейрональную дифференциацию НСК

гиппокампа и SVZ боковых желудочков. Факторы роста из семейства GDNF (GDNF, neurturin, persephin, ART) увеличивают пролиферативную активность и выживание стволовых клеток нервного гребня *in vitro*. Согласно данным E. Roussa и K. Kriegelstein (2004) GDNF стимулирует нейрональную дифференциацию НСК 12-дневных зародышей мыши и потенцирует образование дофаминергических нейронов. J. Pahnke и соавт. (2004) установили, что GDNF угнетает экспрессию дублькортина, Paf-ah1b (Lis1), динамина и α -тубулина — белков, которые принимают участие в созревании нейронов новой коры большого мозга. В то же время GDNF увеличивает экспрессию таких протеинов, как ламинин, Mpl3, Alcam, Bin1, Id1, Id2, Id3, neuregulin1, рецептор эфрина-B2, neuritin, FAK (focal adhesion kinase), Tc10, Pdk1, clusterin, циклооксигеназа-1, фоллистатин. Кроме того, под действием GDNF происходит угнетение экспрессии четырех ключевых ферментов пути синтеза холестерина, что сопровождается снижением синтеза клетками фарнезилпирофосфата (farnesyl-pyrophosphate). Это вещество служит основой для образования фарнезилловых производных, с помощью которых многие белки фиксируются к внутренней поверхности клеточной мембраны.

По данным L. P. Niles и соавт. (2004) нейрогенные клетки из клона C17.2 экспрессируют GDNF, BDNF и NGF, причем экспрессия GDNF зависит от стимуляции клеток мелатонином.

Необходимо отметить, что факторы роста NGF, BDNF, NT3 и NT4 могут активировать как рецепторы типа trk (NGF — trkA, BDNF; NT3 и NT4 — trkB; NT3 — trkC), так и рецептор p75 (NTR — neurotrophin receptor). NT3 связывается с trkA, trkB и trkC. Аналогичная картина наблюдается и относительно членов семейства GDNF, а также цитокинов CNTF и LIF (C. F. Ibanez, 1998).

T. D. Palmer и соавт. (2000), D. M. Panchision и соавт. (2002) указывают, что в регуляции поведения и пролиферации НСК зрелого мозга млекопитающих важную роль играют типичные проангиогенные факторы роста, среди которых присутствуют не только известные своим влиянием на НСК цитокины PDGF, bFGF и EGF, но и довольно отдаленные от регуляции нейрогенеза факторы роста — VEGF и эритропоэтин. Не исключено, что они участвуют в активации трансдифференциации НСК *in situ*.

A. Schanzer и соавт. (2004) установили, что НСК, изолированные из головного мозга зрелой крысы, экспрессируют VEGFR2 (Flk-1) — рецептор к VEGF. Добавление в среду VEGF потенцировало экспансию НСК в культуре, тогда как блокада киназной активности Flk-1 приводила к обратному эффекту. При введении малых доз VEGF в полость бокового желудочка зрелой крысы наблюдалось уменьшение активности апоптозных реакций в SVZ. При этом изменения пролиферативной активности отсутствовали. Авторы установили, что VEGFR2 (Flk-1) в значительном количестве экспрессируется клетками желудочковой стенки вблизи хориоидального сплетения [36].

J. Harada и соавт. (2004) показали, что в регуляции пролиферативной и нейрогенной активности прогениторных клеток нервной ткани важную роль играет внеклеточный липидный фактор сфингозин-1-фосфат (sphingosine-1-phosphate, S1P). Авторы утверждают, что S1P, как и FGF2, потенцирует теломеразную активность и индуцирует агрегацию культивируемых клеток.

J. P. Wu и соавт. (2000) обнаружили, что введение в ткань зрелого головного мозга крысы TNF α не влияет на общую пролиферативную активность клеток SVZ и эпандимы желудочков. Однако в проксимальных относительно места введения участках вентрикулярной и субвентрикулярной зоны бокового желудочка через 24 часа отмечалось увеличение количества BrdU-положительных клеток.

Согласно G. Wong и соавт. (2004) TNF α , но не INF γ , оказывает токсическое действие на клетки нейросфер. INF γ потенцирует нейрональную и ингибирует астроглиальную дифференциацию потомков НСК, увеличивая количество β III-tubulin-положительных клеток в культуре. Нейрональные клетки, выращенные из НСК в присутствии INF γ , владели большим количеством нейритов. В то же время TNF α не оказывал негативного влияния на дифференцированных потомков НСК *in vitro*.

J. Imitola и соавт. (2004) установили, что НСК, изолированные из ткани мозга зрелых интактных животных, экспрессируют на клеточной поверхности CD₈₀ (B7-1) и CD₈₆ (B7-2), причем экспрессия в значительной степени увеличивалась под действием провоспалительных цитокинов INF γ и TNF α .

Согласно данным M. Kato и соавт. (2004), HGF потенцирует пролиферативную активность клеток нейросфер и является фактором их пронеурональной дифференциации.

V. Lelievre и соавт. (2002) выявили, что в отсутствие FGF2 PACAP стимулирует инкорпорацию трифитимидина ядрами нейрональных прекурсоров головного мозга зародышей мыши (E10,5). В присутствии же FGF2 PACAP ингибирует синтез (репликацию) ДНК, то есть снижает митотическую активность клеток. A. Mercer и соавт. (2004) показали, что рецептор PACAP PAC1 экспрессируется в SVZ боковых желудочков мозга и в зубчатой извилине. *In vitro* PACAP стимулировал образование нейросфер, клетки которых сохраняли мультипотентность. Интравентрикулярное введение раствора PACAP мышам приводило к увеличению пролиферативной активности в SVZ боковых желудочков и в SGZ зубчатой извилины гиппокампа. Проллиферативный эффект от стимуляции PAC1 реализуется через протеинкиназу C.

L. P. Niles и соавт. (2004) выявили, что нейрогенные клетки из линии C17.2 экспрессируют функционально активную форму рецептора мелатонина MT1. Рецептор этого типа экспрессировали как β III-tubulin-положительные, так и GFAP-положительные клетки. В ответ на добавление в среду культивирования молекул мелатонина клетки начинали экспрессировать GDNF.

В регуляции пролиферативной активности и миграции НСК *in vivo*, по всей видимости, значительная роль принадлежит хемокинам. Например, H. Peng и соавт. (2004) установили, что митотическая активность и миграция нейрогенных прогениторов ткани незрелого мозга человека модулируется фактором SDF-1, который реализует свой эффект через рецептор CXCR4. SDF-1, кроме всего прочего, активирует хемотаксис нейрогенных клеток. Согласно P. B. Tran и соавт. (2004) добавление в среду SDF-1 и некоторых других хемокинов НСК SVZ боковых желудочков четырехнедельных животных проявляли выраженное увеличение внутриклеточной концентрации ионов Ca²⁺. В то же время SDF-1-зависимое повышение концентра-

ции кальция в цитоплазме нейрогенных клеток гиппокампа отсутствовало. Авторы исследования показали, что нейрогенные прогениторы эмбрионального мозга способны к миграции вдоль градиента SDF-1.

D. Widera и соавт. (2004) установили, что хемокин MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) активирует миграцию НСК крысы *in vitro* путем стимуляции рецептора CCR2. Согласно J. K. Kim и соавт. (2004) GM-CSF (granulocyte macrophage colony stimulating factor) *in vitro* стимулирует пролиферативную активность, угнетает дифференциацию нейрогенных прогениторов и снижает уровень апоптоза. A. Erlandsson и соавт. (2004) обнаружили, что фактор гемопоэза SCF (stem cell factor) индуцирует хемоаттракцию и поддерживает выживание НСК коры большого мозга зародышей крысы *in vitro*.

В регуляции митотической активности и дифференциации НСК эмбрионального и зрелого мозга млекопитающих важное значение имеют белковые факторы межклеточного матрикса.

M. H. Shin и соавт. (2002) показали, что активация молекул поверхностного фактора клеточной адгезии NCAM вызывает снижение пролиферативной активности НСК, изолированных из ткани гиппокампа зародышей крысы (E16,5), и индуцируется дифференциация клеток по нейрональному пути. L. S. Campos и соавт. (2004) установили, что во время нейроонтогенеза НСК млекопитающих экспрессируют молекулы β 1-интегрин. *In vitro* активация молекул β 1-интегрин на поверхности НСК способствует поддержанию потенциального статуса клеток. Y. I. Tarasenko и соавт. (2004) установили, что комбинация bFGF, гепарина и ламинина индуцирует нейрональную дифференциацию НСК и образование холинергических нейрональных клеток.

E. Garcion и соавт. (2004) выявили, что в ткани SVZ боковых желудочков мыши активно экспрессируются молекулы тенасцина-С. При отсутствии экспрессии этого белка у животных отмечалось уменьшение популяции НСК мозга, причем сами НСК в условиях культивирования проявляли повышенную склонность к пронеурональной дифференциации.

По данным H. Chirperfield и соавт. (2002), важным фактором поддержки пролиферативной активности и дифференциации НСК гиппокампа взрослой крысы является гепарансульфат. Это вещество модулирует промитотическую активность FGF2 и FGF1. В присутствии нейрогенных прогениторов гиппокампа зрелых животных гепарансульфат приобретает способность активировать дифференциацию потомков НСК зубчатой извилины.

A. Hienola и соавт. (2004) установили, что поверхностные рецепторы плеiotрофина, которые отвечают за передачу влияния гепарансульфатов, экспрессируются нейрогенными клетками и их активация приводит к угнетению пролиферативной активности НСК, что сопровождается нейрональной дифференциацией. При активации HB-GAM на поверхности НСК наблюдалось подавление промитотического влияния FGF2 (но не EGF). C. G. Jung и соавт. (2004) установили, что плеiotрофин потенцирует образование дофаминергических нейронов из нестинположительных клеток, полученных путем дифференциации ЭСК. M. Furuta и соавт. (2004) обнаружили, что НСК секретируют плеiotрофин в среду культивирования. Кроме того, в клетках нейросфер выявлена экспрес-

сия мРНК трех рецепторов плеiotрофина: RPTP β/ζ (receptor protein tyrosine phosphatase β/ζ), N-syndecan и протеинкиназы Alk (anaplastic lymphoma kinase).

Y. Wu и соавт. (2004) изучали влияние на пролиферативный потенциал и дифференциацию НСК протеогликана из семейства хондроитинсульфата, получившего название версикан (versican). V1 изоформа версикана провоцирует нейрональную дифференциацию НСК. Кроме того, версикан играет важную роль в обеспечении дифференциации нейронов гиппокампа и в регуляции роста их аксонов. Версикан V1 потенцирует экспрессию нейрогенными клетками молекул EGFR и интегринов.

По данным C. Zhou и соавт. (2004) стимуляция мускариновых рецепторов ацетилхолина типа M2 увеличивает пролиферативную активность НСК и способствует их пронеурональной дифференциации *in vitro*. Согласно L. Nguyen и соавт. (2004), НСК экспрессируют ионотропные глициновые рецепторы, причем электрофизиологические характеристики ответа на добавление в среду культивирования глицина у НСК, нейрональных прогениторов и зрелых нейронов отличаются. M. Jelita и соавт. (2004) удалось установить, что нейроэктодермальные стволовые клетки из клона NE-4C экспрессируют α -субъединицы ГАМК(A)-рецептора и функционально активные ГАМК(A)-зависимые ионные каналы, а также секретируют ГАМК в межклеточное пространство. T. Kitayama и соавт. (2004) обнаружили, что нейрогенные прогениторные клетки, изолированные из гиппокампа зрелой мыши, экспрессируют различные субъединицы гетеромерных NMDA-зависимых рецепторных каналов.

Также необходимо отметить, что по современным данным, патологическая форма β -амилоидного пептида угнетает активность нейрогенных клеток (N. J. Haughey и соавт., 2002). По данным, которые приводят Г. Е. Читаева и соавт. (2005), Церебролизин снижает уровень амилоидогенных пептидов, чем, по нашему мнению, дополняет прямое влияние на нейрогенную активность в гиппокампе при болезни Альцгеймера.

Относительно новым направлением в дальнейшем усовершенствовании комплексных нейротрофических препаратов является, по нашему мнению, разработка и внедрение в клиническое использование продуктов протеолитической обработки тканей головного мозга зародышей животных, наиболее близких по антигенному профилю к человеку.

Список литературы

1. Смоланка В. И. Нейропротекция: возможности терапии ишемического инсульта на основе доказательной медицины // Международный неврологический журнал. – 2005. – № 3. – С. 49–51.
2. Церебролизин: Современное безопасное эффективное лечение при инсульте, деменции, черепно-мозговой травме. Корпоративная информация компании ЭБЕВЕ Фарма // Нейрон Ревью. – 2004. – № 3 (14). – С. 13–23.
3. Читаева Г. Е., Никифорова А. Н., Сапон Н. А. Общепринятые и новые аспекты применения препарата Церебролизин // Укр. нейрохирург. журнал. – 2005. – № 3 (31). – С. 123–131.
4. Campos L. S., Leone D. P., Relvas J. B. et al. β 1 integrins activate a MAPK signaling pathway in neural stem cells that contributes to their maintenance // Development. – 2004. – V. 131, № 14. – P. 3433–3444.
5. Cheng A., Tang H., Cai J. et al. Gap junctional communication is required to maintain mouse cortical neural progenitor cells in a proliferative state // Dev. Biol. – 2004. – V. 272, № 1. – P. 203–216.
6. Contractor A., Rogers C., Maron C. et al. Trans-synaptic Eph receptor-ephrin signaling in hippocampal mossy fiber LTP // Science. – 2002. – V. 296, № 5574. – P. 1864–1869.

7. Dehay C., Savatier P., Cortay V. et al. Cell-cycle kinetics of neocortical precursors are influenced by embryonic thalamic axons // *J. Neurosci.* – 2001. – V. 21, № 1. – P. 201–214.
8. Deisseroth K., Singla S., Toda H. et al. Excitation-neurogenesis coupling in adult neural stem/progenitor cells // *Neuron.* – 2004. – V. 42, № 4. – P. 535–552.
9. Erlandsson A., Larsson J., Forsberg-Nilsson K. Stem cell factor is a chemoattractant and a survival factor for CNS stem cells // *Exp. Cell. Res.* – 2004. – V. 301, № 2. – P. 201–210.
10. Ernfors P., Bramham C. R. The coupling of a trkB tyrosine residue to LTP // *TNIS.* – 2003. – V. 26, № 4. – P. 171–173.
11. Gibbs S. M. Regulation of neuronal proliferation and differentiation by nitric oxide // *Mol. Neurobiol.* – 2003. – V. 27, № 2. – P. 107–120.
12. Gould E., Beylin A., Tanapat P. et al. Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation // *Nature Neurosci.* – 1999. – V. 2, № 3. – P. 260–265.
13. Grunwald I. C., Korte M., Wolfner D. et al. Kinase-independent requirement of EphB2 receptors in hippocampal synaptic plasticity // *Neuron.* – 2001. – V. 32, № 6. – P. 1027–1040.
14. Hadler D. I., Goda Y. Synaptic adhesion: the building blocks of memory? // *Neuron.* – 1998. – V. 20, № 6. – P. 1059–1062.
15. Haletic-Savatic M., Malinow R., Svoboda K. Rapid dendritic morphogenesis in CA1 hippocampal dendrites induced by synaptic activity // *Science.* – 1999. – V. 283, № 5409. – P. 1923–1927.
16. Hall I., Thomas K. L., Everitt B. I. Rapid and selective induction of BDNF expression in the hippocampus during contextual learning // *Nature Neurosci.* – 2000. – V. 3, № 6. – P. 533–535.
17. Harada J., Foley M., Moskowitz M. A. et al. Sphingosine-1-phosphate induces proliferation and morphological changes of neural progenitor cells // *J. Neurochem.* – 2004. – V. 88, № 4. – P. 1026–1039.
18. Henderson I. T., Georgiou I., Iia Z. et al. The receptor tyrosine kinase EphB2 regulates NMDA-dependent synaptic function // *Neuron.* – 2001. – V. 32, № 6. – P. 1041–1056.
19. Hienola A., Pekkanen M., Raulo E. et al. HB-GAM inhibits proliferation and enhances differentiation of neural stem cells // *Mol. Cell. Neurosci.* – 2004. – V. 26, № 1. – P. 75–88.
20. Imitola J., Comabella M., Chandraker A. K. et al. Neural stem/progenitor cells express costimulatory molecules that are differentially regulated by inflammatory and apoptotic stimuli // *Am. J. Pathol.* – 2004. – V. 164, № 5. – P. 1615–1625.
21. Lai K., Kaspar B. K., Gage F. H. et al. Sonic hedgehog regulates adult neural progenitor proliferation in vitro and in vivo // *Nat. Neurosci.* – 2003. – V. 6, № 1. – P. 21–27.
22. Lauri S. E., Kaukian S., Kinnunen T. et al. Regulatory role and molecular interactions of a cell-surface heparin sulfate proteoglycan (N-syndecan) in hippocampal long-term potentiation // *J. Neurosci.* – 1998. – V. 19, № 6. – P. 1226–1235.
23. Learish R. D., Bruss M. D., Haak-Frendscho M. Inhibition of mitogen-activated protein kinase blocks proliferation of neural progenitor cells // *Brain. Res. Dev. Brain Res.* – 2000. – V. 122, № 1. – P. 97–109.
24. Machold R., Hayashi S., Rutlin M. et al. Sonic hedgehog is required for progenitor cell maintenance in telencephalic stem cell niches // *Neuron.* – 2003.
25. Minichiello L., Calella A. M., Medina D. L. et al. Mechanism of TrkB-mediated hippocampal long-term potentiation // *Neuron.* – 2002. – V. 36, № 1. – P. 121–137.
26. Molne M., Studer L., Tabar V. et al. Early cortical precursors do not undergo LIF-mediated astrocytic differentiation // *J. Neurosci. Res.* – 2000. – V. 59, № 3. – P. 301–311.
27. Mriganka S., Leamey C. A. Development and plasticity of cortical areas and networks // *Nature Rev. Neurosci.* – 2001. – V. 2, № 4. – P. 251–262.
28. Nguyen L., Malgrange B., Breuskin I. et al. Striatal PSA-NCAM(+) precursor cells from the newborn rat express functional glycine receptors // *Neuroreport.* – 2004. – V. 15, № 4. – P. 583–587.
29. Ohkubo Y., Uchida A. O., Shin D. et al. Fibroblast growth factor receptor 1 is required for the proliferation of hippocampal progenitor cells and for hippocampal growth in mouse // *J. Neurosci.* – 2004. – V. 24, № 27. – P. 6057–6069.
30. Pagano S., Impagnatiello F., Girelli M. et al. Isolation and characterization of neural stem cells from the adult human olfactory bulb // *Stem Cells.* – 2000. – V. 18, № 4. – P. 295–300.
31. Pitman M., Emery B., Binder M. et al. LIF receptor signaling modulates neural stem cell renewal // *Mol. Cell. Neurosci.* – 2004. – V. 27, № 3. – P. 255–266.
32. Poo M.-M. Neurotrophins as synaptic modulators // *Nature Rev. Neurosci.* – 2001. – V. 2, № 1. – P. 24–32.
33. Praag H., Kempermann G., Gage F. H. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus // *Nature Neurosci.* – 1999. – V. 2, № 3. – P. 266–270.
34. Ryu J. K., Choi H. B., Hatori K. et al. Adenosine triphosphate induces proliferation of human neural stem cells: Role of calcium and p70 ribosomal protein S6 kinase // *J. Neurosci. Res.* – 2003. – V. 72, № 3. – P. 352–362.
35. Sanes J. R., Lichtman J. W. Can molecules explain long-term potentiation? // *Nature Neurosci.* – 1999. – V. 2, № 7. – P. 597–604.
36. Schanzer A., Wachs F. P., Wilhelm D. et al. Direct stimulation of adult neural stem cells in vitro and neurogenesis in vivo by vascular endothelial growth factor // *Brain. Pathol.* – 2004. – V. 14, № 3. – P. 237–248.
37. Shors T. J., Miesegaes G., Beylin A. et al. Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories // *Nature.* – 2001. – V. 410, № 6826. – P. 372–375.
38. Sun Y., Shi J., Lu P. H. Neurotrophic factors and neural stem cells (abstract) // Sheng Li Ke Xue Jin. Zhan. – 2002. – V. 33, № 4. – P. 313–316.
39. Tanaka H., Shan W., Phillips G. R. Molecular modification of N-cadherin in response to synaptic activity // *Neuron.* – 2000. – V. 25, № 1. – P. 93–107.
40. Tang L., Hung C., Schuman E. M. A role for the cadherin family of cell adhesion molecules in hippocampal long-term potentiation // *Neuron.* – 1998. – V. 20, № 6. – P. 1165–1175.
41. Toda H., Tsuji M., Nakano I. et al. Stem cell-derived neural stem/progenitor cell supporting factor is an autocrine/paracrine survival factor for adult neural stem/progenitor cells // *J. Biol. Chem.* – 2003. – V. 278, № 37. – P. 35491–35500.
42. Ueki T., Tanaka M., Yamashita K. et al. A novel secretory factor, Neurogenesisin-1, provides neurogenic environmental cues for neural stem cells in the adult hippocampus // *J. Neurosci.* 2003. – V. 23, № 37. – P. 11732–11740.
43. Wong G., Goldshmit Y., Turnley A. M. Interferon-gamma but not TNF-alpha promotes neuronal differentiation and neurite outgrowth of murine adult neural stem cells // *Exp. Neurol.* – 2004. – V. 187, № 1. – P. 171–177.
44. Wu Y., Sheng W., Chen L. et al. Versican V1 isoform induces neuronal differentiation and promotes neurite outgrowth // *Mol. Biol. Cell.* – 2004. – V. 15, № 5. – P. 2093–2104.
45. Zhou C., Wen Z. X., Shi D. M., Xie Z. P. Muscarinic acetylcholine receptors involved in the regulation of neural stem cell proliferation and differentiation in vitro // *Cell. Biol. Int.* – 2004. – V. 28, № 1. – P. 63–67.

Надійшла до редакції 13.10.2006 р.

В. І. Цимбалюк, В. В. Медведєв

Деякі механізми дії комплексних нейротрофічних препаратів

*Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова
АМН України
(м. Київ)*

В статті наведений сучасний погляд на механізми модулюючої дії комплексних нейротрофічних препаратів на пластичні процеси у головному мозку. Розглядаються питання, пов'язані з реалізацією впливу активних компонентів Церебролізину на ремоделювання нейрональних ансамблів головного мозку, проліферацію та диференціювання нейронних клітин гіпокампа.

В. І. Тсымбалюк, В. В. Медведев

Some mechanisms of action of complex neurotrophic drugs

*The Institute of Neurosurgery named after
akad. A. P. Romodanov of the AMS of Ukraine
(Kyiv)*

The up-to-date view on the mechanisms of modulating action of complex neurotrophic drugs on plastic processes in the brain is presented in the article. The questions related to the realization of active components of Cerebrolysin influence on the remodeling of brain neuronal ensembles, proliferation and differentiation of neurogenic hippocamp cells are examined.