

УДК 616.8-00-08

Макаренко А.Н., Петров Ф.И.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ НЕЙРОИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко

На современном этапе развития науки накоплено значительное количество знаний по иммунологии нервной системы, её анатомии и функционированию, гемато-энцефалическому барьеру, биологии и физиологии нейроглии и глиальных клеток, нейрональной и глиальной сигнализации; связь лимфоцитов и нервной системы, стволовым клеткам, нейробиологии, цитокинах и хемокины. Изучены и продолжают изучаться механизмы развития нейродегенеративных, демиелинизирующих, аутоиммунных заболеваний, вирусного энцефалита, болезней Альцгеймера, Паркинсона, Хантингтона, бокового амиотрофического склероза, прионной болезни, глаукомы и т.д. Подобная база знаний стала фундаментом для развития нейроиммунофармакологии, которая, являясь комплексной наукой, выходит за рамки неврологических и нейроиммунных заболеваний. Достижения нейроиммунофармакологии могут быть использованы при лечении стресса и стрессассоциированных заболеваний, нейротравм и нейротрансплантаций, нейродемиелинизирующих и нейродегенеративных заболеваний, инфекционно-воспалительных процессов, лучевой болезни, органических поражениях мозга, нейроонкологических заболеваний, нейроэндокринных патологий – сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы, психических расстройств. Целью данной статьи являлось проведение обзора последних исследований касательно лечения нейроиммунопатологических заболеваний. В статье проведен анализ публикаций отечественных и зарубежных авторов последних лет, которые характеризовали последние тенденции в лечении нейроиммунологических заболеваний, касающиеся использования актовегина, интерфероновых препаратов, нейромодуляторов, антител к глутамату (при лечении гемморагического инсульта, рассеянного склероза и других нейродегенеративных заболеваний), стволовых клеток (при лечении паркинсонизма и рассеянного склероза), модифицированных клеток и тканей, рефлексотерапии и других методов лечения нейроиммунопатологических заболеваний.

Ключевые слова: нейроиммунология, нейроиммунофармакология, нейроиммунопатологические заболевания, перспективы, тенденция развития.

Постановка проблемы

На современном этапе развития науки накоплено значительное количество знаний по иммунологии нервной системы, её анатомии и функционированию, гемато-энцефалический барьер, биологии и физиологии нейроглии и глиальных клеток, нейрональной и глиальной сигнализации; связь лимфоцитов и нервной системы, стволовым клеткам, нейробиологии, цитокинах хемокинах [4].

Изучены и продолжают изучаться механизмы развития нейродегенеративных, демиелинизирующих заболеваний (рассеянного склероза, синдрома Гийена-Барре и других), аутоиммунных (ревматоидный артрит, синдром Шегрена, системная красная волчанка), вирусный энцефалита, болезней Альцгеймера, Паркинсона, Хантингтона, бокового амиотрофического склероза, прионной болезни, глаукомы и т.д. [10].

Подобная база знаний стала фундаментом для развития нейроиммунофармакологии, которая, являясь комплексной наукой, выходит за рамки неврологических и нейроиммунных заболеваний. Достижения нейроиммунофармакологии могут быть использованы при лечении стресса и стрессассоциированных заболеваний, нейротравм и нейротрансплантаций, нейродемиелинизирующих и нейродегенеративных заболеваний, инфекционно-воспалительных процессов, лучевой болезни, органических поражениях мозга, нейроонкологических заболеваний, нейроэндокринных патологий – сахарного диа-

бета и заболеваний щитовидной железы, психических расстройств.

Целью данной статьи являлось проведение обзора последних исследований касательно лечения нейроиммунопатологических заболеваний.

Анализ последних исследований

В последние годы исследователи из России, США, Японии и европейских стран активно изучают возможности использования различных фармакопрепаратов, стволовых клеток, рефлексотерапии и других средств для лечения нейроиммунологических заболеваний.

На сегодняшний день существуют перспективные направления в лечении нейроиммунологических заболеваний. Например, препарат актовегин («Никомед», Норвегия) показал иммунокорригирующее действие при лечении экспериментального гемморагического инсульта у крыс и состоял в восстановлении массы тимуса и селезенки, нормализации иммунного ответа (уровня гемолитинов, гемагглютининов и реакции гиперчувствительности замедленного типа) [3].

Высокую эффективность при лечении рассеянного склероза показали интерфероновые препараты, а также нейромодуляторы нового типа – лаквинимод, финголимод и терифлуни-мод [9]. Для таких интерфероновых препаратов, как β -интерферон (ИНФ)-1в и β -ИНФ-1а, характерна эффективность при ранней и высокодозной терапии [9; 11;19]. Также изучались свойства копаксона [13]. Влияние финголимода, ре-

цептора сфингозин-1-фосфат-модулятора, состоит в предотвращении выхода лимфоцитов из лимфоузлов [12]. Исследование влияния лаквинимода показало хорошую переносимость и эффективность в подавлении развития активных поражений при рецидивирующем рассеянном склерозе [17].

Как известно, антитела к глутамату образуются в организме при патологии нервной системы, включая нейродегенеративные повреждения и обладающие защитными свойствами против эксайтотоксического действия глутамата. Антитела к глутамату являются эндогенными биорегуляторами нейроиммунных процессов. Исследование влияния антител к глутамату на уровень экспрессии генов, которые индуцируют программируемую гибель клеток, показало, что при их интраназальном введении через час после введения нейротоксического фрагмента β -амилоидного белка $A\beta_{25-35}$ в гигантоклеточные ядра Мейнерта, происходит модуляция транскрипционной активности ключевых медиаторов апоптоза в префронтальной коре крыс (снижение уровня экспрессии гена *Parp 1*) и гиппокампе (гены *Aifm 1* и *Casp 3*), которые индуцируют фактор каспазу-3, в результате этого препятствуя развитию каскаду программ гибели нейронов и глии [2].

Также изучается иммуномодулирующее действие стволовых клеток нервной ткани (СКНС) при демиелинизирующих и нейродегенеративных поражениях нервной системы. Применение гемопоэтических стволовых клеток после иммуноаблативной терапии при рассеянном склерозе приводит к функциональной переустановке клеточного и гуморального звеньев иммунной системы с поддержанием иммуносупрессивных механизмов. Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК) в саногенезе рассеянного склероза связаны с активацией антигенспецифических Т-лимфоцитов, выработкой γ -интерферона лимфоцитами, экспрессией активационных маркеров Т-клеток [5].

Также ММСК были предложены в качестве эффективного средства средства лечения экспериментальной модели паркинсонизма [16]. В экспериментальных моделях паркинсонизма предполагается интеграция культуры нейрональных стволовых клеток в пул дофаминергических нейронов с дегенеративными изменениями [14].

Модификация СКНС, которая позволяет им экспрессировать ИЛ-10 с активацией процессов ремиелинизации, оказывает устойчивый терапевтический эффект на животных моделях рассеянного склероза [5].

При трансплантации обонятельных стволовых клеток, обладающих нейротропной функцией, наблюдается позитивный клинический эффект в восстановлении функции дофаминергических нейронов, связанный со способностью данных стволовых клеток к дифференцировке в

специализированные нейроны [15; 20].

Существуют исследования, которые основываются на использовании гемопоэтических клеток эмбриональной печени человека при лечении больных сахарным диабетом с иммунными и гематологическими нарушениями, в результате чего отмечалось их положительное влияние на иммунную систему [6].

Использование рекомбинантного эритропоетина (РЭЧ) человека, включенного в наночастицы на основе поли- и бутилцианоакрилата (ПЛГА и ПБЦА), при внутривенном введении обладает противогипоксическим эффектом и нейропротективными свойствами у крыс. РЭЧ на основе ПБЦА уменьшает неврологические дефициты, увеличивает экспрессию генов нейротрофинов BDNF и NGF в мозге животных [8].

Подобные исследования выглядят перспективными с точки зрения использования таких методов в нейроиммунофармакологии.

Модифицированные клетки и ткани (tissue-engineered products) являются сравнительно новым направлением в нейроиммунофармакологии.

Характерными особенностями данного метода являются:

- Использование модифицированных клеток либо тканей.

- Использование для регенерации, лечения или замещения тканей.

- Клетки или ткани могут называться «модифицированными», если одно из данных определений подходит для них: клетки либо ткани могут быть подвержены существенной манипуляции и их биологические, физиологические функции или структурные свойства подходят для регенерации, лечения или замещения.

- Данные клетки или ткани не предназначаются для использования в той же основной функции или функция для реципиента, как и в случае с донором [18].

Возможно, существует возможность использования в лечении нейроиммунологических заболеваний модифицированных клеток и тканей, которые после модификаций обретают возможность синтеза определенных веществ.

Рефлексотерапия. Методология рефлексотерапии в наше время основывается на идее о взаимном отражении процессов, протекающих во внутренней среде организма и его экстероцептивных зонах, в частности, кожной нейроэндокриноиммунной системе (КНИЭИС). Точки акупунктуры представляют собой локусы, где элементы КНИЭИС концентрированы в большой степени. Стимуляция таких точек вызывает выделение множества субстанций, которые осуществляют сочетанную регуляцию ноницептивной и иммунной функций. Это в сочетании с наблюдениями эффективности рефлексотерапии дает основание для введения термина «рефлекторная нейроиммуномодуляция» (РНИМ).

Она может применяться и в виде классических методов иглоукалывания и прижигания, и в виде неинвазивных воздействий – лазеропунктура, КВЧ-пунктура. Кроме того, в лечении посттравматических стрессорных расстройств был эффективен метод фармакопунктурной нейроиммунотропности, основанный на введении в точки акупунктуры препаратов, обладающих одновременно нейро- и иммуностимулирующим действием [1].

Использование в лечении ишемического инсульта интрацеребральных и транскраниальных электрических стимуляций сенсорных и моторных областей коры головного мозга приводило к нормализации функций иммунной системы, а именно субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток, пролиферативной и супрессорной активности лимфоцитов, бактерицидной активности нейтрофилов, показателей иммуноглобулинограммы и ослаблению чувствительности иммуноцитов к нейроспецифическим антигенам [7].

Возможно, в обозримом будущем, исследования в области лечения нейроиммунологических заболеваний будут направлены на изучение возможности использования наноматериалов, роботизированных наносистем. В первый ряд встанут вопросы профилактики, ранней диагностики, перспективных возможностей лечения – на клеточном, геномном и молекулярном уровнях.

Выводы

На сегодняшний день лечение нейроиммунологических заболеваний становится объектом повышенного внимания исследователей во многих странах мира. Активно изучаются возможности использования актовегина, интерфероновых препаратов, нейромодуляторов, антител к глутамату (при лечении гемморрагического инсульта, рассеянного склероза и других нейродегенеративных заболеваний), стволовых клеток (при лечении паркинсонизма и рассеянного склероза), модифицированных клеток и тканей, рефлексотерапии и других методов лечения нейроиммунопатологических заболеваний.

Литература

1. Василенко А.М. Рефлекторная нейроиммунотропность: практическая реализация достижений современной патологии / А.М. Василенко // Патогенез. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 37.
2. Давыдова Т.В. Антитела к глутамату, нейродегенеративные повреждения головного мозга. Перспективы иммунотерапии / Т.В. Давыдова, В.В. Колобов, В.Ю. Горбатов [и др.] // Патогенез. – Т. 10, № 3. – С. 26-29.
3. Кульчиков А.Е. Иммунокорректирующее действие актовегина при гемморрагическом инсульте (экспериментальное исследование) / А.Е. Кульчиков, С.Г. Морозов, Е.А. Гриненко // Патогенез. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 55.
4. Макаренко О.М. Нейроиммунология : навчальний посібник / О.М. Макаренко, О.С. Моложава, В.В. Позур [та ін.]. – К. : КНУ імені Тараса Шевченка. – 2012. – 200 с.
5. Макаров С.В. Иммуномодулирующая и нейротропная функция стволовых клеток при демиелинизирующем и нейродегенеративном поражении нервной системы / С.В. Макаров, Н.И. Танаева // Патогенез. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 56-57.
6. Новицька А.В. Лікування хворих на цукровий діабет з імунними та гематологічними порушеннями гемопоетичними клітинами ембріональної печінки людини : автореф. дис. на здобуття наук.

- ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.14 «Ендокринологія» / А.В. Новицька. – К., 2000. – 20 с.
7. Петров А.М. Состояние иммунной системы пациентов с ишемическим инсультом при транскраниальной электромагнитной стимуляции / А.М. Петров, И.Д. Столяров, Р.П. Огурцов [и др.] // Физиология человека. – 1999. – Т. 25, № 5. – С. 53.
8. Солев И.Н. Изучение нейротропности активности рекомбинантного эритропоэтина человека, включенного в полимерные носители : автореф. дис. на соискание уч. степ. канд. биол. наук : спец. 14.03.06. «Фармакология, клиническая фармакология» / И.Н. Солев. – М., 2011. – 24 с.
9. Столяров И.Д. Теоретические и клинические исследования в нейроиммунологии / И.Д. Столяров, А.М. Петров, Е.В. Ивашкова [и др.] // Патогенез. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 11-17.
10. Ikezu T. Neuroimmune Pharmacology / T. Ikezu, H.E. Gendelman. Springer Science & Business Media, 2008. – 878 p.
11. Kappos L. New aspects in treatment of multiple sclerosis with interferon beta-1b / L. Kappos // J. of Neurology. – 2004. – Vol. 251 (Suppl. 4). – P. 1.
12. Kappos L. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis / L. Kappos, E. Radue, P. O'Connor [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2010. – № 362. – P. 387.
13. Krupp L. Safety and tolerability of Copaxone in paediatric patient with relapsing-remitting multiple sclerosis / L. Krupp, B.L. Banwell, M. Picone [et al.] // Multiple sclerosis. – 2005. – Vol. 11, № 1. – P. 85.
14. Lindvall O. Cell therapy in Parkinson's disease / O. Lindvall, A.Björklund // NeuroRx. – 2004. – № 1. – P. 382-393.
15. Murrell W. Olfactory mucosa is a potential source for autologous stem cell therapy for Parkinson's disease / W. Murrell, A. Wetzig, M. Donnellan [et al.] // Stem Cells. – 2008. – № 26 (8). – P. 2183-2192.
16. Park H.J. Mesenchymal stem cells therapy exerts neuroprotection in a progressive animal model of Parkinson's disease / H.J. Park, P.H. Lee, O.Y. Bang, G. Lee, Y.H. Ahn // J Neurochem. – 2008. – № 107. – P. 141-151.
17. Polman C. Treatment with laquinivod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS / C. Polman, F. Barkhof, M. Sandberg-Wollheim [et al.] // Neurology. – 2005. – № 64. – P. 987.
18. Schneider C. Challenges with advanced therapy medicinal products and how to meet them / C. Schneider, P. Celis // Nature reviews. – 2010. – № 9. – P. 195-201.
19. Vermersch P. Long-term follow-up of multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1a (Avonex) / P. Vermersch, M. Denev, N. Waucquier [et al.] // Multiple sclerosis. – 2005. – Vol. 11, № 1. – P. 75.
20. Yasuhara T. Transplantation of human neural stem cells exerts neuroprotection in a rat model of Parkinson's disease / T. Yasuhara, N. Matsukawa, K. Hara, G.L. Yu, L. Xu [et al.] // Journal of Neuroscience. – 2006. – № 26 (48). – P. 12497-12511.

References

1. Василенко А.М. Рефлекторная нейроиммунотропность: практическая реализация достижений современной патологии / А.М. Василенко // Патогенез. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 37.
2. Давыдова Т.В. Антитела к глутамату, нейродегенеративные повреждения головного мозга. Перспективы иммунотерапии / Т.В. Давыдова, В.В. Колобов, В.Ю. Горбатов [и др.] // Патогенез. – Т. 10, № 3. – С. 26-29.
3. Кульчиков А.Е. Иммунокорректирующее действие актовегина при гемморрагическом инсульте (экспериментальное исследование) / А.Е. Кульчиков, С.Г. Морозов, Е.А. Гриненко // Патогенез. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 55.
4. Макаренко О.М. Нейроиммунология : навчальний посібник / О.М. Макаренко, О.С. Моложава, В.В. Позур [та ін.]. – К. : КНУ імені Тараса Шевченка. – 2012. – 200 с.
5. Макаров С.В. Иммуномодулирующая и нейротропная функция стволовых клеток при демиелинизирующем и нейродегенеративном поражении нервной системы / С.В. Макаров, Н.И. Танаева // Патогенез. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 56-57.
6. Новицька А.В. Лікування хворих на цукровий діабет з імунними та гематологічними порушеннями гемопоетичними клітинами ембріональної печінки людини : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.14 «Ендокринологія» / А.В. Новицька. – К., 2000. – 20 с.
7. Petrov A.M. Sostoyanie immunnnoy sistemy pacientov s ishemiicheskim insul'tom pri transkraniial'noy 'elektromagnitnoy stimuliyacii / A.M. Petrov, I.D. Stolyarov, R.P. Ogurcov [i dr.] // Fiziologiya cheloveka. – 1999. – Т. 25, № 5. – С. 53.
8. Solev I.N. Izuchenie nejroprotektornoj aktivnosti rekombinantnogo 'eritropo'etina cheloveka, vkl'yuchennogo v polimernye nositeli : avtoref. dis. na soiskanie uch. step. kand. biol. nauk : spec. 14.03.06. «Farmakologiya, klinicheskaya farmakologiya» / I.N. Solev. – M., 2011. – 24 s.
9. Stolyarov I.D. Teoreticheskie i klinicheskie issledovaniya v nejroimmunologii / I.D. Stolyarov, A.M. Petrov, E.V. Ivashkova [i dr.] // Patogenez. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 11-17.

- Ikezu T. Neuroimmune Pharmacology / T. Ikezu, H.E. Gendelman. Springer Science & Business Media, 2008. – 878 p.
- Kappos L. New aspects in treatment of multiple sclerosis with interferon beta-1b / L. Kappos // J. of Neurology. – 2004. – Vol. 251 (Suppl. 4). – P. 1.
- Kappos L. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis / L. Kappos, E. Radue, P. O'Connor [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2010. – № 362. – P. 387.
- Krupp L. Safety and tolerability of Copaxone in paediatric patient with relapsing-remitting multiple sclerosis / L. Krupp, B.L. Banwell, M. Picone [et al.] // Multiple sclerosis. – 2005. – Vol. 11, № 1. – P. 85.
- Lindvall O. Cell therapy in Parkinson's disease / O. Lindvall, A.Björklund // NeuroRx. – 2004. – № 1. – P. 382-393.
- Murrell W. Olfactory mucosa is a potential source for autologous stem cell therapy for Parkinson's disease / W. Murrell, A. Wetzig, M. Donnellan [et al.] // Stem Cells. – 2008. – № 26 (8). – P. 2183-2192.
- Park H.J. Mesenchymal stem cells therapy exerts neuroprotection in a progressive animal model of Parkinson's disease / H.J. Park, P.H. Lee, O.Y. Bang, G. Lee, Y.H. Ahn // J Neurochem. – 2008. – № 107. – P. 141-151.
- Polman C. Treatment with laquinivod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS / C. Polman, F. Barkhof, M. Sandberg-Wollheim [et al.] // Neurology. – 2005. – № 64. – P. 987.
- Schneider C. Challenges with advanced therapy medicinal products and how to meet them / C. Schneider, P. Celis // Nature reviews. – 2010. – № 9. – P. 195-201.
- Vermeresch P. Long-term follow-up of multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1a (Avonex) / P. Vermeresch, M. Denev, N. Waucquier [et al.] // Multiple sclerosis. – 2005. – Vol. 11, № 1. – P. 75.
- Yasuhara T. Transplantation of human neural stem cells exerts neuroprotection in a rat model of Parkinson's disease / T. Yasuhara, N. Matsukawa, K. Hara, G.L. Yu, L. Xu [et al.] // Journal of Neuroscience. – 2006. – № 26 (48). – P. 12497-12511.

Реферат

ПЕРСПЕКТИВНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ НЕЙРОІМУНОПАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Макаренко О.М., Петров П.І.

Ключові слова: нейроімунологія, нейроімунофармакологія, нейроімунопатологічні захворювання, перспективи, тенденція розвитку.

На сучасному етапі розвитку науки акумульовано значну кількість знань про імунологію нервової системи, її анатомію і функціонування, гематоенцефалічний бар'єр, біологію і фізіологію нейроглії і гліальних клітин, нейрональну і гліальну сигналізацію; про зв'язок лімфоцитів і нервової системи, про стовбурові клітини, нейробіологію, цитокіни та хемокіни. Вивчені і продовжують вивчатися механізми розвитку нейродегенеративних, демієлінізуючих, аутоімунних захворювань, вірусного енцефаліту, хвороб Альцгеймера, Паркінсона, Хантінгтона, бокового аміотрофічного склерозу, пріонної хвороби, глаукоми і т.д. Подібна база знань стала фундаментом для розвитку нейроімунофармакології, яка є комплексною наукою, виходить за рамки неврологічних і нейроімуних захворювань. Метою даної статті було проведення огляду останніх досліджень щодо лікування нейроімунопатологічних захворювань. В статті проведено аналіз публікацій вітчизняних і зарубіжних авторів останніх років, які характеризували останні тенденції в лікуванні нейроімунологічних захворювань, що стосуються використання актовегіну, інтерферонових препаратів, нейромоделюаторів, антитіл до глутамату (при лікуванні геморагічного інсульту, розсіяного склерозу та інших нейродегенеративних захворювань), стовбурових клітин (при лікуванні паркінсонізму і розсіяного склерозу), модифікованих клітин і тканин, рефлексотерапії та інших методів лікування нейроімунопатологічних захворювань.

Summary

PROMISING APPROACHES IN THE MANAGEMENT OF NEUROIMMUNOPATHOLOGICAL DISEASES

Makarenko O. M., Petrov P. I.

Key words: neuroimmunology, neuroimmunopharmacology, neuropimmunopathological diseases, prospects and tendencies.

At the present stage of science there have been accumulated a lot of knowledge about the immunology of the nervous system, its anatomy and function, blood-brain barrier, biology and physiology of neuroglia and glial cells, neuronal and glial signaling, about interaction of lymphocytes and nervous system, the stem cells, neurobiology, cytokines and chemokines. Much has been done towards the thorough investigation of the mechanisms of neurodegenerative, demyelinating, autoimmune diseases, viral encephalitis, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis, prion disease, glaucoma, etc. This knowledge base has become the foundation for the further development of neuroimmunopharmacology, which is a complex science extending beyond the neurological and neuroimmune diseases. The aim of this article was a review of recent research on the treatment of neuropimmunopathological diseases. This article presents the analyzes the publications of national and foreign authors of recent years devoted to the recent approaches in the treatment of neuropimmunopathological diseases based on the applying Actovegin, interfereferon medicines, neuromodulators, antibodies to glutamate (the treatment of hemorrhagic stroke, multiple sclerosis and other neurodegenerative diseases), stem cells (in the treatment of Parkinson's disease and multiple sclerosis), modified cells and tissue, reflexology and other treatments of neuropimmunopathological diseases.