

— *Расскажите, пожалуйста, что такое апоптоз?*

С.А. Иванова: — Согласно высказыванию Джона Кэмпбелла из Университета Калифорнии “для каждой клетки есть время жить и время умирать”. Организм человека содержит примерно 10^{14} клеток, обеспечивающих слаженную работу всех органов и систем. В зрелом возрасте поддерживается гомеостаз клеток (их размножение и гибель), в результате которого сохраняется удивительное постоянство количества клеток, в норме не выходящего за определенные пределы.

Если механизмы размножения клеток хорошо изучены, то причины и регулирование их гибели долгое время не привлекали внимания исследователей. Не случайно Нобелевская премия в области физиологии и медицины за 2002 г. была присуждена совместно Сиднею Бреннеру, Роберту Хорвицу и Джону Салстону за их открытия в области “генетического регулирования развития организма и запрограммированной смерти клеток”.

Апоптоз — активный, генетически регулируемый процесс, участвующий в дифференцировке, морфогенезе и поддержании клеточного гомеостаза. Термин “апоптоз” взят из греческого языка, этим словом называли “то, что должно быть отвергнуто в споре”, или “листья, опадающие с деревьев осенью”. В отличие от некроза апоптоз — запрограммированная гибель клеток, которая предполагает наличие специфической программы, осуществляющей контроль за отмиранием клетки. Изменение этой программы нарушает гомеостаз и приводит к различным заболеваниям (онкологическим, инфекционным, нейродегенеративным и др.).

Апоптоз — многоэтапный процесс. Первая стадия — прием сигнала, предвестника гибели, в виде информации, поступающей к клетке извне или возникающей в недрах самой клетки. Сигнал воспринимается рецептором и подвергается анализу. Далее через рецепторы или их сочетания полученный сигнал последовательно передается молекулам-посредникам и достигает ядра, где и происходит включение программы клеточного самоуничтожения.

Выяснение механизмов апоптоза при различной патологии позволяет не только понять причины заболеваний, но и осуществлять направленный поиск способов лечения.

— *В работах, проведенных в вашем институте, впервые выявлен удивительный эффект отечественного препарата Кортексин®. В чем заключается эффект Кортексина®, связанный с апоптозом нейтрофилов и лимфоцитов у лиц с ишемией мозга?*

В.Я. Семке: — В патогенезе развития ишемии мозга, в том числе и при экзогенно-органических расстройствах, определенная роль принадлежит развитию состояния окислительного стресса и усилению апоптозной гибели нейронов. Однако биологические исследования на уровне нейронов у живущих пациентов практически нереальны, поэтому лимфоциты являются удобной и доступной альтернативой. Многочисленные работы показали сходство между экспрессией рецепторов и механизмами процессов трансдукции клеток в нервной системе (например, нейроны и глия) и лимфоцитами. При психических расстройствах изменение метаболизма и клеточных функций в центральной нервной системе, так же как и нарушения в основных нейромедиаторных и гормональных системах, сопровождаются изменением функции и метаболизма лимфоцитов крови.

Кроме того, нарушение процессов апоптоза при психических расстройствах, которые сопровождаются ишемией мозга, выявлено не только на уровне нейронов, но и клеток периферической крови. Так, у большинства больных с экзогенно-органическими расстройствами выявляется вторичная иммунологическая недостаточность, одной из возможных причин которой является повышенная гибель иммунокомпетентных клеток, что приводит к обострению соматических заболеваний, утяжелению клинической симптоматики психического расстройства и затяжному его течению.

Выявляемый спектр нейрометаболических нарушений при экзогенно-органических расстройствах диктует необходимость включения препаратов с нейропротекторными свойствами в комплексные программы терапии. Нейропротектор Кортексин® (Герофарм, Россия) осуществляет перенос информации, необходимой для нормального функ-

Нейропротекторы в борьбе с апоптозом и их применение на ранних этапах терапии



Сегодня научно доказано, что явление апоптоза имеет большой биологический смысл для нервной ткани. Усиленный, неконтролируемый апоптоз вызывает массивную гибель клеток. Его примером наглядно служат такие дегенеративные заболевания нервной системы, как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. В то же время современным специалистам известно, что включение препарата с цитопротекторными свойствами в программы реабилитации позволяет повысить клиническую эффективность терапии больных с экзогенно-органическими расстройствами за счет нормализации процессов запрограммированной клеточной гибели.

Об одном из таких уникальных средств нам любезно рассказали **Валентин Яковлевич СЕМКЕ**, директор ГУ “НИИ психического здоровья”, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, **Светлана Александровна ИВАНОВА**, руководитель лаборатории клеточных и молекулярно-биологических исследований, доктор медицинских наук

ГУ “НИИ психического здоровья” Томского научного центра Сибирского отделения РАН

ционирования, развития и взаимодействия клеточных популяций, оказывает цитопротекторное действие на клетки. Кортексин® — пептидный препарат, выделенный из коры головного мозга телят. Механизм действия Кортексина® связан с его метаболической активностью: он регулирует соотношение тормозных и возбуждающих аминокислот, уровень серотонина и дофамина, оказывает ГАМКергическое влияние, обладает антиоксидантной активностью и способностью восстанавливать биоэлектрическую активность головного мозга, имеет выраженное иммуномодулирующее действие. Кортексин® находит широкое применение в неврологии и психиатрии.

Высокая клиническая эффективность Кортексина® в терапии экзогенно-органических расстройств хорошо известна, однако его позитивное влияние на показатели запрограммированной гибели иммунокомпетентных клеток и катаболическо-анаболический баланс в наших исследованиях выявлено впервые. Проведенные комплексные исследования пациентов с экзогенно-органическими расстройствами привели к заключению об органической (соматоорганической) природе заболевания с вовлечением в патогенез прогрессирующего сосудистого процесса. Исследования проводились при поступлении в клинику и после 10 дней терапии Кортексином®. В качестве группы сравнения обследованы пациенты, получавшие стандартную медикаментозную терапию: дегидротационно-рассасывающую, ноотропную, ангиопротекторную и общеукрепляющую.

— *Как изменяется активность биомаркера к апоптозу при применении Кортексина®?*

С.А. Иванова: — Проведенное нами исследование показало, что у обследуемых больных содержание в кровотоке лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы готовности к Fas-зависимому апоптозу, существенно

превышает аналогичный показатель в группе контроля, что отражает процессы активации лимфоцитов. Так, например, у лиц с экзогенно-органическими расстройствами содержание рецептора CD95 составило $17,31 \pm 1,06$ и $11,64 \pm 0,31\%$ у психически и соматически здоровых лиц ($p < 0,05$). После терапии Кортексином® наблюдали снижение данного показателя до значений нормы.

Наличие Fas-рецептора на клетке означает генетически запрограммированную готовность ее к гибели, однако для того чтобы клетка ушла в апоптоз, необходимо наличие индукторов. Наряду с оценкой готовности к апоптозу проводится подсчет клеток с морфологическими признаками спонтанного апоптоза. В мазках крови обнаружены сегментоядерные нейтрофилы с морфологическими признаками, характерными для клеток, подвергшихся апоптозу. Уровень спонтанного апоптоза нейтрофилов в мазках, приготовленных сразу после взятия крови, у лиц с экзогенно-органическими расстройствами достоверно отличался от значений, наблюдаемых у здоровых лиц. Применение нейропротектора Кортексина® не вызвало изменений в содержании апоптозных нейтрофилов в мазках крови пациентов, а в группе сравнения проводимая фармакотерапия приводила к дальнейшему росту числа апоптозных клеток.

Для лимфоцитов с признаками апоптоза характерны деградация ядерного материала и фрагментация хроматина на несколько частей. Хотелось бы обратить внимание, что клетки с морфологическими признаками апоптоза на мазках крови выявляются и у здоровых лиц, однако в норме этот показатель составляет менее 1% клеток. В мазках крови больных достоверно чаще выявляются лимфоциты с фрагментированным ядром. Терапия Кортексином® способствовала статистически значимому снижению числа апоптозных клеток. В группе сравнения про-

водимое лечение не изменяло изначально невысокий уровень лимфоцитов с фрагментированным ядром.

Феномен апоптоза является результатом действия различных факторов, приводящих к гибели клетки; физиологическими регуляторами апоптоза являются некоторые гормоны. Глюкокортикоиды обладают апоптогенным действием, приводя к индукции клеточной гибели. Отрицательное влияние гиперсекреции кортизола на системы организма существенно блокируется стероидным гормоном — дегидроэпиандростероном (ДГЭА) и его конъюгированной формой — ДГЭА-сульфатом. ДГЭА является ключевым звеном в биосинтезе всех стероидных гормонов и обладает собственными эффектами. Этот нейростероид оказывает нейропротективное, стресспротективное и антиапоптозное действие, защищая организм от пагубного воздействия высоких доз кортизола.

Определение содержания гормонов в сыворотке крови выявило, что концентрация кортизола у больных до проведения фармакотерапии статистически значимо отличалась от соответствующих значений в контрольной группе ($681,55 \pm 56,36$ и $492,87 \pm 38,57$ нмоль/л; $p < 0,05$). После терапии Кортексином® концентрация кортизола снижалась до $570,80 \pm 85,23$ нмоль/л. В группе сравнения уровень кортизола находился в пределах нормы ($454,60 \pm 84,46$ нмоль/л) и не изменялся после терапии.

Содержание ДГЭА-сульфата было снижено ($1,57 \pm 0,36$ мкг/мл — у больных основной группы, $1,67 \pm 0,79$ мкг/мл — из группы сравнения, $2,31 \pm 0,24$ мкг/мл — в группе психически и соматически здоровых лиц; $p < 0,05$). После проведения фармакотерапии в группе больных, получающих Кортексин®, концентрация ДГЭА-сульфата не изменялась, в то время как в группе сравнения наблюдалось дальнейшее снижение до $0,62 \pm 0,22$ мкг/мл. Возможно, его снижение в группе сравнения является прогностически неблагоприятным признаком.

— *Каковы результаты лечения Кортексином® больных с экзогенно-органической психической патологией?*

В.Я. Семке: — Для группы больных, получающих Кортексин®, была характерна более выраженная положительная динамика психического и соматического состояния. Со 2—5-го дня у данных пациентов отмечалось уменьшение выраженности цефалгий, повышение внимания, общей активности. Позже (конец 2-й недели терапии) наблюдалось ослабление метеозависимости. Примерно в этот же период отмечалось и значительное уменьшение астенической симптоматики, повышение переносимости умственных и физических нагрузок и продуктивности умственной работы. В группе сравнения аналогичная динамика наблюдалась в меньшей степени и значительно позже (в среднем на 5—8 дней). Улучшение носило менее устойчивый характер.

Положительные клинические эффекты Кортексина® наиболее отчетливо проявлялись на начальных этапах терапии, что, как уже было описано, проявлялось в более быстрой редукции (устранении) неврозоподобной симптоматики. К 4—5-й неделе терапии разница в клинической динамике у представителей обеих групп стиралась. Проводимое в течение года катамнестическое наблюдение также не показало каких-либо значимых различий между представителями данных групп.

— *Какой вы можете сделать в целом вывод о представленных научных результатах?*

С.А. Иванова: — Проведенные исследования показывают, что применение Кортексина® в дополнение к базисной медикаментозной терапии экзогенно-органических расстройств оказывает позитивное влияние на ряд биологических показателей: сопровождается статистически значимым снижением экспрессии рецептора CD95 — маркера апоптозного сигнала и снижением содержания нейтрофилов и лимфоцитов с морфологическими признаками апоптоза, а также тенденцией к нормализации концентрации кортизола и ДГЭА в сыворотке крови. Иными словами, можно сказать, что использование этого отечественного ноотропного и нейропротекторного препарата создает благоприятные условия для борьбы с широко распространенной неврологической и психической патологией и тем самым повышает качество жизни пациента.

Беседовала Анна БОЛЬШОВА