

УДК 617.51:616.831]-001-092:612.822.56

Н.С. Куфтеріна

Харківський національний медичний університет

РОЛЬ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В ПАТОГЕНЕЗІ ЛЕГКОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

Наведено огляд літературних джерел щодо питань фізіологічної і патологічної нейропластичності головного мозку та її ролі в патогенезі легкої черепно-мозкової травми. Узагальнено літературні дані щодо впливу ліків на різні види нейропластичності головного мозку та наведено терапевтичні рекомендації для пацієнтів, що перенесли легку черепно-мозкову травму.

Ключові слова: *нейропластичність, черепно-мозкова травма, струс головного мозку.*

Черепно-мозкова травма є однією з найбільш актуальних проблем клінічної неврології. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у структурі зареєстрованих випадків черепно-мозкової травми 80 % припадає на легку черепно-мозкову травму і частота черепно-мозкової травми та її віддалених наслідків із кожним роком неухильно зростає [1, 2]. Відповідно, зростає й та увага, яка приділяється клінічним проявам резидуальних порушень церебрально-травматичної природи у вітчизняній та іноземній літературі.

Тривалий час вважалося, що єдиним або здебільшого головним пошкоджуючим фактором при церебральній ішемії, в тому числі й травматичного генезу, є недостатнє постачання мозкової тканини енергетичними субстратами — киснем та глюкозою. Провідну роль у загибелі нейронів відіграють ексайтотоксичність (унаслідок неконтрольованого звільнення амінокислотних нейромедіаторів), порушення кальцієвого гомеостазу клітини, пошкоджуюча дія вільних радикалів, активація внутрішньоклітинного катаболізму, запалення й апоптоз [3]. Існує так звана ієрархія ішемічного пошкодження мозку, відповідно до якої спочатку припиняється функція нейронів, а потім втрачається цілісність клітин [4].

За даними останніх досліджень було встановлено, що здатність головного мозку реагувати на пошкодження залежить не лише від патологічних чинників, а й від фізіологічних

здатностей відновлення функцій, в основі яких є нейропластичність і нейрогенез [5].

Під нейропластичністю розуміють здатність нервової тканини відновлювати свою функцію шляхом якісних і кількісних нейрональних перебудов, зміни нейрональних та гліальних елементів [6]. В основі «швидкої нейропластичності» покладена активація в корі головного мозку не задіяних раніше горизонтальних зв'язків, а також модуляція синаптичної передачі. При активації гальмівних ГАМК-А-рецепторів відбувається зниження інтенсивності нейропластичних процесів, а активація глутаматергічних NMDA-рецепторів, норадренергічних, дофамінергічних та серотонінергічних рецепторів полегшує процеси нейропластичності [7].

В останні роки отримано багато доказів залучення до процесів нейропластичності нейротрофічних факторів, що відіграють важливу роль у патогенезі розвитку ішемічних і нейродегенеративних захворювань. Нейротрофічні фактори належать до фізіологічно активних поліпептидів, які регулюють зростання і диференціацію нейронів у системах, що розвиваються, та їхню функціональну стабільність. У зрілому віці нейротрофічні фактори захищають нейрональні структури від травматичного, гіпоксичного, ішемічного та інших пошкоджень [8].

За даними сучасних дослідників було встановлено, що інтравентрикулярне введення фак-

© Н.С. Куфтеріна, 2012

тора росту нервової тканини може повністю запобігати дегенерації нейронів, викликаній пошкодженням. У деяких незалежних дослідженнях було встановлено, що введення кролям фактора росту нервової тканини миші робить зворотною вікову атрофію холінергічних нейронів у базальних ядрах головного мозку, що попереджує порушення пам'яті у досліджуваних тварин. У експерименті було доведено, що інтрацеребральне введення фактора росту нервової тканини суттєво посилює активність ацетилхолінтрансферази та підвищує рівень ацетилхоліну в мозку [9].

Дані факти свідчать про те, що трофічна дизрегуляція є однією з універсальних складових патогенезу пошкодження нервової системи, в тому числі й легкої черепно-мозкової травми. При позбавленні трофічної підтримки зрілих клітин розвивається біохімічна та функціональна дедиференціація нейронів зі зміною властивостей тканин, які іннервуються. Ансамблі дедиференційованих центральних нейронів відтворюють осередки патологічно підсиленого збудження, що запускають патобіохімічні каскади, які призводять до загибелі нейронів за механізмами некрозу та апоптозу. Навпаки, при достатньому рівні трофічного забезпечення регрес неврологічного дефіциту після ішемічного пошкодження мозку часто спостерігається навіть при стійкому морфологічному дефекті, що свідчить про високу пристосовність головного мозку [10].

При кожному пошкодженні нервової системи після певного латентного періоду запускаються ендogenous нейропротективні реакції. Локальне пошкодження тканин мозку також приводить до активації механізмів реактивної та репаративної нейропластичності. Перша є безпосередньою відповіддю на патологічну дію збережених нейронів, у той час як при репаративній нейропластичності включаються всі компенсаторно-відновлювальні механізми [11]. Усе це свідчить про те, що процеси нейропротекції та нейропластичності, що регулюються нейротрофічними факторами, здебільшого є послідовними реакціями.

Однак поряд із корисною (фізіологічною) нейропластичністю існує й так звана патологічна нейропластичність. Остання проявляється в тому, що при включенні механізмів нейропластичності при пошкодженні мозку виникають нові помилкові міжнейрональні зв'язки, яких

не було в нормі. Вони нерідко ускладнюють існуючі церебральні розлади або викликають нові порушення. Так, наприклад, післятравматична епілепсія, що спостерігається у 30 % хворих, які перенесли легку черепно-мозкову травму, виникає внаслідок розвитку патологічної нейропластичності головного мозку [12].

Поступово під впливом патологічної пластичності підвищується активність діяльності патологічних функціональних систем і останні стають резистентними до різних, у тому числі й медикаментозних, втручань.

Нейропластичність може реалізовуватися на молекулярному, синаптичному, нейрональному та мультимодальному рівнях. Активізація нейропластичності різною мірою супроводжується стимуляцією експресії певних генів, біосинтезом молекул рецепторів та іонних каналів, філаментозних білків синаптичного цитоскелета, нейромедіатору, компонентів синаптичної мембрани, молекул міжклітинної адгезії, утворенням незрілих контактів, їх визріванням, активацією, гіпертрофією та реорганізацією активних синапсів [7].

Нейрогенез — це комплексний процес, що починається з проліферації клітин-попередників, міграції, диференціації новоутворених клітин і закінчується утворенням нового функціонуючого та інтегрованого в нову мережу нейрона [13].

Доведено, що в дорослому віці нові нейрони постійно з'являються у двох ділянках мозку: субвентрикулярній, чи субependимній зоні; субгранулярній зоні (частина зубчатої звивини гіпокампа).

У субвентрикулярній зоні виділяють чотири типи клітин:

- проліферуючі нейробласти типу А, що об'єднуються в ланцюжки і мігрують у напрямі до нюхової луковиці;
- повільно проліферуючі клітини типу В, що утворюють гліальні трубки, всередині яких проходить міграція нейробластів типу А;
- активно проліферуючі клітини типу С, які утворюють скупчення між ланцюжками з А клітин;
- ворсинчасті епендимоцити типу Е, які стимулюють продукцію ліквору.

Зародження нових клітин у субвентрикулярній зоні й їхня міграція по рostrальному міграційному потоку проходить протягом усього життя людини. Групи нейробластів

мігрують ланцюжками по гліальних трубках, утворених клітинами типу В, астроцитами та їх відростками. Досягнувши середини нюхової луковичі, ланцюжки розпадаються і клітини починають радіальну міграцію. Так вони досягають верхніх клітинних шарів, де проходить кінцева диференціація [13].

При призначенні комплексної терапії хворим, що перенесли легку черепно-мозкову травму, слід пам'ятати, що за даними останніх досліджень до засобів, які покращують нейрогенез, належать естрогени, нейростероїди, оксид азоту, антидепресанти, церебралізін, вітамін Е, доквілія, фізичні вправи [14].

Негативний вплив на нейрогенез обумовлений вживанням кортикостероїдів, NMDA-субтипів глутамату, стресом та похилим віком [14].

Вивчення патогенезу легкої черепно-мозкової травми, нейропротекції, нейрогенезу та нейропластичності головного мозку неможливе без дослідження таких патологічних процесів, як апоптоз та ексайтотоксичність, що є невід'ємними ланками патогенетичного каскаду багатьох неврологічних захворювань.

Ішемія у своєму розвитку має 2 стадії біоенергетичної гіпоксії: перша — оборотних змін і метаболічної гіпоксії, друга — стійких змін [5].

При травматичному ураженні головного мозку довкола осередку ураження формується зона пенумбри, або ішемічної напівтіні [3]. Ішемічна напівтінь являє собою розташовану довкола ішемічної серцевини ділянку життєздатної тканини, яка перфузується на субоптимальній швидкості (16–18 мл/100 г/хв). Клітини, що знаходяться в центрі ішемічної серцевини, гинуть протягом декількох хвилин від початку ішемії. Клітини ішемічної напівтіні підлягають вторинній дезінтеграції [12], яка потенційно може призвести до їх загибелі. Для зони, безпосередньо оточуючої первинну напівтінь, загибель менш імовірна, оскільки її перфузія краща, хоча й знаходиться нижче нормального мінімуму (50 мл/100 г/хв).

Патофізіологічні зміни, які відбуваються при післятравматичній ішемії, мають назву «ішемічний каскад» [12]. Патобіохімічна сутність ішемічного каскаду полягає у наступному.

Знижується постачання O_2 і глюкози і зменшується напруження CO_2 .

Негайно розщеплюється аденозинтрифосфат (АТФ) для покриття потреб клітин в енергії (триває 2–4 хв після повної ішемії).

Для процесів ресинтезу АТФ із аденозиндифосфатів (АДФ) використовується фосфокреатинін, рівень якого у головного мозку у 3 рази більше, ніж АТФ.

Знижується внутрішньоклітинний рН та відбувається перехід на анаеробний гліколіз, що призводить до підвищення вмісту молочної кислоти.

Тривалентне залізо перетворюється у двовалентне (за допомогою лактату), що сприяє утворенню вільних радикалів та окисненню ліпідів клітинних мембран.

Підвищується рівень збуджувачих амінокислот — нейротрансмітерів — глутамату і аспартату. Глутамат активує всі три типи рецепторів: NMDA (N-метил-D-аспартат) сприяє входженню у клітину натрію, хлору, води і кальцію (локалізовані в корі та гіпокампі); АМРА-рецептори, або рецептори до квізквалату, сприяють входженню у клітину натрію (локалізовані у корі та таламусі); рецептори кайнату сприяють входженню в клітину натрію (локалізовані в стріатумі гіпокампа); аспартат впливає лише на NMDA-рецептори.

Збільшення зовнішньоклітинної концентрації глутамату призводить до загибелі клітин двома шляхами. По-перше, при активації глутаматом NMDA-рецепторів розвивається негайна нейротоксичність, що призводить до входження в клітину натрію, хлору та води — виникають клітинний набряк, лізис мембран та клітинна смерть. По-друге, після ішемії формується віддалена нейротоксичність — активація NMDA-рецепторів сприяє проникненню в клітину іонів кальцію, в результаті чого активуються фосфоліпази, протеази, вільні жирні кислоти, утворюються арахідонова кислота та вільні радикали, що призводить до окиснення ліпідів і клітинної смерті.

Підвищене надходження іонів кальцію до клітини — це рання та центральна подія ішемічного каскаду, оскільки виснаження запасів АТФ пошкоджує функцію енергозалежної натрій-калієвої АТФ-залежної іонної помпи, внаслідок чого іони натрію і хлору входять у клітину, а іони калію виходять із неї; вторинно підвищується надходження до клітини води та розвивається набряк, мембранна деполяризація, що при цьому формується, відчиняє заряд-чутливі кальцієві канали для додаткового входження іонів кальцію до клітини. Зниження рівня АТФ призводить також до ви-

вільнення кальцію з ендоплазматичного ретикулуму. Підвищений рівень вільних жирних кислот стимулює глутаматні рецептори та відчиняє NMDA-опосередковані кальцієві канали. Разом із тим виведення іонів кальцію із клітини є активним процесом, який зупиняється при виснаженні запасів АТФ.

Численні ішемічні ефекти кальцію, який у надмірній кількості знаходиться у клітині, формують традиційний шлях ішемічного каскаду, руйнуючи нейрони. Підвищений рівень внутрішньоклітинного кальцію активує фосфоліпази А1, А2 і С, що призводить до гідролізу мембранних фосфоліпідів і вивільнення вільних жирних кислот. Втрата мембранних фосфоліпідів викликає руйнування мітохондріальних і клітинних мембран. Арахідонова кислота метаболізується до простагландинів (шляхом циклооксигенази), лейкотрієнів (шляхом ліпооксигенази) та вільних радикалів, які посилюють церебральну ішемію [3].

Тромбоксан А2 і простагландини, утворені із арахідонової кислоти, мають виражені судинозвужуючі властивості та сприяють агрегації тромбоцитів, потенціюють ішемію та залучаються до механізму реперфузійного пошкодження. Супероксидні, пероксидні та гідроксильні радикали призводять до переокисного окиснення ліпідів усередині мембрани нервової клітини. Це порушує функції мембрани та звільняє токсичні побічні продукти (альдегіди та гідрокarbonатні гази), які викликають набряк клітин, порушують проникність гематоенцефалічного бар'єра, формують запалення. Супероксидні радикали самі по собі можуть формувати запальну відповідь з утворенням судинних тромбів [10].

Усе зазначене клінічно проявляється розвитком віддаленої вогнищевої неврологічної симптоматики, на перший план якої часто виходять порушення когнітивних функцій у вигляді розладів підтримки ясної свідомості та уваги, моторних і соматосенсорних функцій, ініціації та виконання реакцій на зовнішній стимул, мовленнєвої функції, зорово-просторової орієнтації, здатності до міркування та прийняття рішень, пам'яті та здатності до навчання [12].

Існує декілька основних напрямків регуляції синаптичної пластичності мозку [6]: вибіркова дія на певні компоненти системи міжнейронної трансдукції (рецептори, іонні канали) та

різні рівні внутрішньоклітинної регуляторної системи (кальцієвий, фосфоінозитидний, аденозин- та гуанозинмонофосфатазний); підвищення адаптивних можливостей нейронів головного мозку в цілому; цілеспрямована нейропротекція за допомогою різних медикаментозних і немедикаментозних засобів.

Для корекції вказаних порушень, на нашу думку, слід застосовувати мультимодальний препарат «Церебралізин», фармацевтична дія якого спрямована на стимулювання нейрогенезу, нейропластичності, нейропротекцію та покращання метаболізму нервової тканини [15].

За даними І. Дамуліна (2009), у ряді досліджень була підтверджена нейротрофічна активність церебралізину, подібна до активності природних нейротрофічних факторів. Дія церебралізину за своїм ефектом та його вираженістю нагадує дію фактора росту нервів. Було доведено, що церебралізин більш ефективний по відношенню до регресування мнестичних розладів, ніж фактор росту нервів. Крім того, введення церебралізину прискорювало процес навчання, у той час як введення фактора росту нервів на здатність до навчання не впливало. Існує думка, що церебралізин запобігає розвитку мнестичних порушень при його застосуванні як безпосередньо, так і через декілька місяців після пошкодження головного мозку [7].

За даними D. Muresanu (2003), церебралізин сприяє формуванню в зоні гіпокампа структури, критично важливої у здійсненні мнестичних функцій, високодиференційованих ГАМК-ергічних нейронів із недиференційованих стовбурових клітин. Також введення церебралізину сприяє виживанню нейронів за патологічних умов (у тому числі й холінергічних), впливає на процеси метаболізму бета-амілоїду, активує спраутинг [14].

Таким чином, аналіз літературних джерел свідчить, що, незважаючи на значну вивченість патогенетичних особливостей легкої черепно-мозкової травми, у даній проблемі лишається ще ряд невирішених питань. Зокрема, цікавими та недостатньо вивченими є питання нейропластичності та нейрогенезу головного мозку, а також пошуку терапевтичних засобів, що зможуть підвищувати нейрональну і гліальну активність, збільшувати тривалість життєдіяльності клітини, стимулювати аксональне зростання та розвивати нові фізіологічні міжнейрональні зв'язки.

Список літератури

1. *Шевага В. Н.* Ранние и отдаленные последствия черепно-мозговой травмы: медико-социальные аспекты и возможности нейропротекции / В. Н. Шевага // *Здоровье Украины*. — 2009. — № 5 (1). — С. 45.
2. *Дзяк Л. А.* Современные представления о патофизиологии тяжелой черепно-мозговой травмы и роли прогнозирования ее исходов на этапах лечения / Л. А. Дзяк, О. А. Зозуля // *Нейронауки: теоретические и клинические аспекты*. — 2005. — Т. 1, № 1. — С. 24–35.
3. *Тайцлин В. И.* Закрытая черепно-мозговая травма и ее последствия / В. И. Тайцлин // *Международный медицинский журнал*. — 2002. — № 1–2. — С. 58–62.
4. *Григорова И. А.* Церебролизин в лечении больных молодого возраста с черепно-мозговой и краниофациальной травмой / И. А. Григорова, Н. А. Некрасова, С. М. Григоров // *Международный неврологический журнал*. — 2006. — № 6 (10). — С. 45–48.
5. *Живолупов С. А.* Патогенетические механизмы травматической болезни головного мозга и основные направления их коррекции / С. А. Живолупов, И. Н. Самарцев, С. В. Коломенцев // *Журнал неврологии и психиатрии*. — 2009. — № 10. — С. 42–46.
6. *Боголепова А. Н.* Проблема нейропластичности в неврологии / А. Н. Боголепова, Е. И. Чуканова // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. — 2010. — № 8. — С. 72–75.
7. *Дамулин И. В.* Основные механизмы нейропластичности и их клиническое значение / И. В. Дамулин // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. — 2009. — № 4. — С. 4–8.
8. *Poo M.* Neurotrophins as synaptic modulators / M. Poo // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2001. — V. 2, № 24. — P. 32.
9. *Виндиш М.* Нейротрофическая терапия болезни Альцгеймера — клинический опыт / М. Виндиш // *Материалы III Российской конференции, посвященной 100-летию со дня рождения проф. Э. Я. Штернберга*. — М.: Пульс, 2003. — С. 9–20.
10. *TNF α promotes proliferation of oligodendrocyte progenitors and remyelination* / H. A. Arnett, J. Masson, M. Marino [et al.] // *Nat. Neurosci.* — 2001. — V. 4. — P. 1116–1122.
11. *Lipton S. A.* Paradigm shift of neuroprotection by NMDA receptor blockade: memantine and beyond / S. A. Lipton // *Nat. Rev.* — 2006. — V. 5. — P. 161–170.
12. *Клиническое руководство по черепно-мозговой травме: в 3 т. / [под ред. акад. РАМН А. Н. Коновалова]*. — М.: Антидор, 1998–2002. — Т. 1. — 1998. — 552 с.
13. *Macintosh T. K.* Neurochemical sequelae of traumatic brain injury: Therapeutic implications / T. K. Macintosh // *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.* — 2004. — V. 6. — P. 109–162.
14. *Muresanu D. F.* Neurotrophic factors. — Bucuresti: Libripres, 2003.
15. *Positive effects of cerebrolysin on electroencephalogram slowing, cognition and clinical outcome in patients with postacute traumatic brain injury: an exploratory study* / X. A. Alvarez, C. Sanpedro, P. Perez [et al.] // *Int. Clin. Psychopharmacol.* — 2003. — V. 18. — P. 271–278.

Н.С. Куфтерина

РОЛЬ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ПАТОГЕНЕЗЕ ЛЕГКОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Представлен обзор литературных источников по вопросам физиологической и патологической нейропластичности головного мозга и ее роли в патогенезе легкой черепно-мозговой травмы. Обобщены литературные данные, касающиеся влияния лекарственных средств на различные виды нейропластичности головного мозга, и приведены терапевтические рекомендации для пациентов, перенесших легкую черепно-мозговую травму.

Ключевые слова: *нейропластичность, черепно-мозговая травма, сотрясение головного мозга.*

N.S. Kufterina

ROLE OF THE BRAIN NEUROPLASTICITY IN MILD CRANIOCEREBRAL INJURY PATHOGENESIS

The overview of the literature on the physiological and pathological neuroplasticity of the brain in mild craniocerebral injury pathogenesis is provided. The data concerning the influence of drugs on various kinds of neuroplasticity of the brain and therapeutic recommendations are given to patients who had mild craniocerebral injury.

Key words: *neuroplasticity, craniocerebral injury, brain concussion.*

Поступила 21.02.12