

Э. В. Супрун<sup>1</sup>, Л. А. Громов<sup>2</sup><sup>1</sup> Национальный фармацевтический университет (г. Харьков);<sup>2</sup> Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины (г. Киев)

## МОДУЛЯЦИЯ АПОПТОЗА КАК НЕОБХОДИМОЕ ЗВЕНО НЕЙРОПРОТЕКЦИИ

Изучены вопросы значимости патогенетических звеньев формирования нейродеструктивных изменений в постинсультном периоде, а именно в гибели клеток мозга. Рассмотрены механизмы повреждения клеток мозга при различных видах церебральной ишемии, особенности некротического и апоптотического видов смерти. Особое внимание уделено генам, инициирующим или блокирующим апоптоз, и зависимости их активности от присутствия цитокинов, нейротрофических и других факторов. Проанализировано значение различных факторов активации и реализации программированной смерти клеток с точки зрения возможной рациональной церебропротекции — ингибиторов каспаз, пептидов, блокирующих межклеточные контакты, трофических факторов роста и лекарственных препаратов с различными механизмами действия, ингибирующих апоптоз.

**Ключевые слова:** апоптоз, нейродеструкция, нейропротекция

Нейродеструктивные болезни являются одной из значимых проблем современной медицины и фармации. Распространенность инсульта зависит от многих факторов и отличается в разных странах, однако в целом она оценивается как 200 случаев на 100 тысяч населения ежегодно [9, 52]. Вероятность развития инсульта существенно возрастает у пожилых людей, по мере старения она прогрессивно увеличивается [55]. Однако в последние годы отмечена тенденция к «омоложению» контингента больных с инсультом, что связывают с агрессивным воздействием повреждающих факторов внешней среды (ионизирующая радиация, тяжелые металлы, сверхзагрязненность воздуха в промышленных районах), неэффективной реализацией профилактических медико-социальных программ (артериальная гипертензия, сахарный диабет, атеросклероз), неадекватным медицинским обеспечением некоторых пациентов (своевременность доставки в стационар, достаточное количество необходимых лекарственных средств) [9, 52].

В течение первых 4 недель от начала заболевания около 20 % больных погибает, в последующем 75 % становятся инвалидами [29]. Резко ухудшается качество жизни как у перенесших инсульт пациентов, так и у ухаживающих за ними членов их семей. Для последующей социальной адаптации пациентам необходимо длительное реабилитационное лечение, которое предполагает значительные материальные затраты и моральные страдания пациента и его близких. Экономические потери государства также значительны — с одной стороны, необходимо обеспечить социальную поддержку пациентов с инсультом в период временной нетрудоспособности, а затем инвалидности, с другой — трудоспособный контингент уменьшается за счет перенесших инсульт больных [7, 43].

Известно, что инсульт в структуре смертности занимает второе место во всем мире (после ИБС), однако лидирует среди причин приобретенной инвалидности [9, 29]. Следовательно, необходимо разрабатывать более действенные меры профилактики и эффективные

методы лечения пациентов с инсультом, которые позволят снизить летальность, инвалидизацию и экономические затраты на медико-социальное обеспечение пациентов в постинсультном периоде. Для этого требуются системный и комплексный анализ патогенетических звеньев формирования «инсультной катастрофы», оценка значимости каждого из них, разработка современных схем профилактики, лечения и восстановления после перенесенного инсульта [7, 47]. Актуальным является поиск новых средств с нейротрофическими свойствами, которые обеспечат действенную нейропротекцию на фоне оптимальной нейропластичности [15].

Нейротрофика — естественный процесс, который выражается в пролиферации, миграции, дифференциации и выживании нервных клеток.

Нейропротекция — непрерывная адаптация нейронов к изменившимся функциональным условиям. Она представляет собой комплекс механизмов, противодействующих повреждающим факторам.

Нейропластичность — восстановление функций нервной системы после естественного или патологического повреждения, процесс постоянной регенерации, адаптирующей нервные клетки к новым функциональным условиям.

Эти фундаментальные биологические процессы не имеют четко выраженных границ, накладываются друг на друга и смешиваются. Каждый из них может быть естественным или фармакологически активированным. Их взаимодействие вызывает комплекс процессов сохранения и регенерации нервной ткани [16, 18].

Нейродегенеративные процессы запускают различные этиологические факторы и биологические события, однако они инициируют сходные патофизиологические каскады, которые ведут к нарушению функционирования нервной клетки и ее смерти. Целью рациональной нейропротекции является прерывание патологических каскадов, которые вызывают дисфункцию и гибель нейронов [20, 54].

Описаны два основных пути клеточной смерти — пассивный и активный. Некроз (от греч. *nekros* — мертвый) развивается при воздействии внешних по отношению к клетке повреждающих агентов и неадекватных условий среды — гипоосмия, крайние значения pH, гипертермия, механические воздействия, действие агентов, повреждающих мембрану, формирование пор в мембране. Он проявляется набуханием клетки и разрывом мембраны вследствие повышения ее проницаемости с выходом содержимого клетки в среду. Некроз приводит к пассивной смерти клеток без затраты энергии, при этом высвобождение клеточного содержимого сопровождается выработкой провоспалительных цитокинов и развитием вторичного воспаления. В результате в зоне поврежденной клетки развивается септическое или асептическое (в зависимости от причины) воспаление. Постепенно клетка распадается на отдельные глыбки, которые захватываются и поглощаются макрофагами. На месте в прошлом функционально активной клетки формируется соединительная ткань [8, 18].

Апоптоз — альтернативный механизм клеточной смерти. Термин «апоптоз» (от греч. *apo* — отделение и *ptosis* — падение, переводится как «опадение листьев») введен в научный обиход в 1972 г. для обозначения формы гибели клеток, имеющей специфические морфологические характеристики и используемой организмом для контроля числа и качества клеток с целью поддержания функционирования органов в процессе развития. Апоптоз — это форма гибели клетки, проявляющаяся в уменьшении ее размера, конденсации и фрагментации хроматина, уплотнении наружной и цитоплазматических мембран без выхода содержимого клетки в окружающую среду. В результате фагоцитоза, которому клетки подвергаются уже в процессе развития апоптоза, их содержимое не выделяется в межклеточное пространство, как это бывает при некрозе, когда вокруг гибнущих клеток скапливаются их активные внутриклеточные компоненты, включая ферменты, закисляется среда, что способствует гибели других клеток и развитию очага воспаления. Апоптоз нуждается в АТФ, поражает индивидуальные клетки и практически не отражается на их окружении [6, 45].

Процесс, отличающийся от апоптоза большей длительностью, называют апоноиксис. В основе апоноиксиса находятся процессы аномального взаимодействия «клетка — матрикс». При ишемическом инсульте все процессы (некроз, апоптоз, апоноиксис) в зоне повреждения протекают одновременно, поэтому комплекс лечебных мероприятий при остром инсульте направлен как на реперфузию и нейропротекцию, так и на профилактику постинсультных неврологических нарушений. Основная цель нейропротекции — предотвратить дальнейшее повреждение и гибель нейронов в зоне пенумбры [24, 45].

Ишемическое повреждение нейронов — сложный биохимический процесс. По мнению N. Bornstein (2008 г.), очаг поражения состоит из клеток, умерших в течение нескольких минут или часов с момента развития инсульта, при этом зона ишемической полутени (пенумбры) находится в зоне повышенного риска, но может быть сохранена в случае своевременно начатого лечения. Через 30 мин после инсульта нервные клетки в зоне пенумбры еще жизнеспособны, однако через 3 ч живых клеток в ней не обнаруживается [17, 39].

Апоптоз — более поздний процесс, поэтому модифицирующая его терапия имеет большее «терапевтическое окно» и расширяет возможности адекватного лечения. Апоптоз играет позитивную физиологическую роль и, как правило, не активирует воспаление, однако патологические процессы, ассоциирующиеся с инсультом, крайне негативны, поскольку связаны с эксайтотоксичностью и воспалением [2, 25].

C. Wiessner и соавт. привели ряд наблюдений, свидетельствующих об участии апоптоза в отсроченной нейрональной смерти при транзиторной ишемии переднего мозга крысы, а R. Sadoul и соавт. зарегистрировали апоптоз в очаге фокальной ишемии мозга. Согласно экспериментальным данным M. Chopra Y. Li (1996 г.), спустя 2 часа после окклюзии средней мозговой артерии и через 24 часа реперфузии в ишемизированном стриатуме среди подвергшихся апоптозу клеток 90—95 % являются нейронами, около 5—10 % — астроцитами и не более 1 % — эндотелиальными клетками. Современные методы диагностики позволили установить, что «доформирование» ишемического инсульта продолжается 48—72 часа с момента развития инсульта (возможно

и дольше) с учетом продолжающих функционирование механизмов апоптоза и местного воспаления на фоне сохраняющегося отека мозга. Апоптоз, как генетически запрограммированный универсальный механизм гибели клеток, участвует в острой и отсроченной смерти нейронов при фокальной ишемии мозга [2, 40].

На ранних стадиях ишемии мозга различные механизмы повреждения клетки, в том числе чрезмерное повышение уровня внутриклеточного кальция, вызывают неспецифическую реакцию генома нейрона, вызывающего экспрессию генов раннего реагирования [4, 8]. В присутствии нейротрофинов генная программа разворачивается по антиапоптозным механизмам, направленным на выживание клетки. В условиях дефицита нейротрофинов и нарушения белкового синтеза активируются апоптозные гены, реализующие суицидную программу. Таким образом, в организме существует баланс между генетическими программами выживания и смерти, регуляция которого осуществляется прежде всего системой трофического обеспечения мозга [5, 13]. Раскрытие механизмов апоптоза предполагает широкие возможности нейропротективной терапии, а именно управление процессами выживания и регуляции клеточной смерти [3, 51].

В геноме любой клетки присутствуют гены, реагирующие на действие индукторов и ингибиторов апоптоза и являющиеся активаторами или блокаторами этого процесса. Геном, стимулирующим синтез внутриклеточных протеаз и вследствие этого индуцирующим апоптоз, является p53 [2]. Действие протеаз основано на медленном расщеплении субмембранных и цитоплазматических структур, фрагментации ДНК, что приводит к формированию мембранных везикул, включающих в себя элементы внутриклеточного содержимого (митохондрии, рибосомы). Данный процесс осуществляется довольно медленно и отличается от неспецифического действия кальцийзависимых протеаз, заключающегося в тотальном разрушении белковых клеточных структур. Генами-активаторами апоптоза при заболеваниях нервной системы являются также *Bax*, *Bcl-xS*, *c-fos*, *c-jun* и *p75NGFR*. Апоптоз в этом случае также вызывается активированными внутриклеточными протеазами [32, 41].

Антагонистами гена p53 по действию на апоптоз являются ген *Bcl-2*, локализованный на хромосоме 18, а также *bcl-XL* и гены, кодирующие супероксиддисмутазу типов 1 и 2 ( $СОД_1$  и  $СОД_2$ ) [13, 42]. Впервые тормозящее действие протеина *Bcl-2* было показано на предшественниках В-лимфоцитов, развитие которых зависит от интерлейкина-3. Активация *Bcl-2* в эксперименте приводила к выживанию популяции клеток в отсутствие интерлейкина, в то время как контрольные, неактивированные клетки погибали. Сходные результаты получены на культурах клеток, развитие которых зависело от присутствия нейротрофических факторов. Механизмами действия протеина *Bcl-2* являются ингибирование кальцийзависимых внутриклеточных протеаз и стабилизация клеточных мембран. Также протеин *Bcl-2* инактивирует свободные радикалы и перекисное окисление липидов; данной способностью обладают также  $СОД_1$  и  $СОД_2$  [14]. В противоположность этому, такие цитокины, как провоспалительные интерлейкины, фактор некроза опухоли (ФНО) и человеческие интерфероны, предположительно, оказывают стимулирующее апоптоз действие [22, 42].

Таким образом, апоптоз является результатом действия отдельной функциональной системы, включающей в себя гены-индукторы апоптоза (гены «клеточной смерти»), с реализацией через цитотоксические сигналы, цитотоксические рецепторы при сохранности специфических клеточных протеаз.

В развитии нейродегенеративных заболеваний, в том числе инсульта, апоптоз играет особую роль. Наряду с глутаматной эксайтотоксичностью, волнами перифокальной деполяризации, воспалением и реперфузионным повреждением, апоптоз является одним из основных механизмов гибели нейронов в зоне ишемического повреждения. Триггерные факторы апоптоза ЦНС сегодня изучены недостаточно. Предполагаются влияние нейротропных, персистирующих внутриклеточно вирусов; нарушение считывания генетической информации; воздействие индукторов апоптоза [30]. Все эти факторы пока еще не получили достаточного подтверждения. Общим для всех дегенеративных заболеваний ЦНС является снижение устойчивости нервных клеток к стимуляторам апоптоза — эксайтоаминокислотам, вирусным белкам или ионам кальция. Для создания эффективных методов лечения дегенеративных заболеваний ЦНС перспективным считается поиск лекарственных препаратов, способных модулировать апоптоз [1, 12].

Активация апоптоза внутренними или внешними стимулами прямо или косвенно ведет к активации каспаз [31]. Таким образом, ингибиторы каспаз могут считаться одним из терапевтических подходов в контроле за апоптозом [36]. Каскад апоптоза может отчасти активироваться с помощью MAP-киназы, в связи с чем ее ингибиторы могут также рассматриваться как потенциальные терапевтические агенты [1]. Результаты разных исследований показывают, что торможение каспаз блокирует гибель нейронов и уменьшает размер инфаркта при преходящей и перманентной фокальной церебральной ишемии [35]. Наблюдения *in vitro* свидетельствуют, что каспаза-1 обуславливает токсичность воспалительной реакции, а активация каспазы-3 — апоптоз. Ингибция отмеченных апоптозассоциированных энзимов создает условия нейрональной протекции. Так, применение ингибитора каспазы-3 — N-бензилоксикарбонил Асп-Глу-Вал-Асп-флюорметилкетона (z-DEVD. fmk) обеспечивает расширение терапевтического окна с 6 до 9 часов [44]. Выраженным нейропротективным действием обладает каспазный ингибитор Ac-YVAD.cmk, интрацеребровентрикулярное введение которого крысам через 10 минут после окклюзии средней мозговой артерии уменьшало зону некроза не только через 24 часа, но и через 6 суток после индукции ишемии [19]. Ингибитор каспаз z-VAD.fmk защищает нейроны гиппокампа от гибели, вызываемой пневмококковой инфекцией при менингите [23].

Перспективным направлением модуляции апоптоза является также применение пептидов, блокирующих межклеточные контакты. D. Giulian и соавт. обнаружили, что пептиды, содержащие NHQK-участок  $\beta$ -амилоидного белка, ингибируют связывание последнего с микроглиальными клетками и препятствуют гибели нейронов головного мозга [26]. В эффекторной фазе апоптоза помимо каспаз (или совместно с ними) участвуют другие протеиназы, в том числе кальпаины, активируемые  $\text{Ca}^{2+}$ . Поэтому ведутся разработки, связанные с изучением антиапоптотического действия ингибиторов кальпаинов. Один из них — MDL28170 в условиях *in vitro* блокирует

гибель клеток при окислительном стрессе [23]. Изучается возможность комбинированного использования ингибиторов кальпаинов с ингибиторами каспаз [49].

Апоптоз является активным процессом саморазрушения клетки, требующим белкового синтеза. Это подтверждено в опытах *in vivo* по предупреждению смерти нейронов с помощью ингибиторов белкового синтеза. Показан благоприятный эффект инфузии ингибиторов белкового синтеза циклогексамида на выживаемость CA1-нейронов после преходящей ишемии переднего мозга крыс [37]. Огромное значение в развитии процессов ишемического повреждения ткани мозга играет недостаточность трофического обеспечения. Этот процесс влияет на выбор механизмов некротических или репаративных реакций. Естественной защитной реакцией мозга в первые минуты ишемии является синтез трофических факторов и рецепторов к ним. При быстрой и активной экспрессии генов, кодирующих нейротрофины (факторы роста), ишемия мозга может длительно не приводить к инфарктным изменениям. В случае же формирования повреждения высокий уровень трофических факторов обеспечивает регресс неврологического дефицита даже при сохранении морфологического дефекта, его вызвавшего. Следовательно, модуляция апоптоза возможна путем применения препаратов с выраженными нейротрофическими и ростовыми свойствами [3, 27].

В эксперименте отмечен эффект сохранения CA1-нейронов эффектом введения больших доз BDNF (*brain-derived neurotrophic factor* — фактор роста, полученный из головного мозга) после преходящей ишемии переднего мозга [28]. Факторы роста, представляющие собой эндогенные полипептиды, являются идеальными претендентами для лечения инсульта, так как обладают нейропротективными, репаративными и пролиферативными свойствами. Значительные размеры полипептидной молекулы нейротрофина не позволяют ему проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что ограничивает возможности его терапевтического применения. В последние годы большое внимание уделяется изучению свойств низкомолекулярных нейропептидов. Эти соединения свободно проникают через ГЭБ, оказывают многостороннее действие на ЦНС [48]. Однако абсолютное большинство таких средств в международных клинических испытаниях ни при инсульте, ни при травмах головного мозга, ни при других заболеваниях, чреватых повреждением нейронов, пока не показали убедительных результатов [53]. В настоящее время для лечения бокового амиотрофического склероза исследуется антагонист NMDA-рецепторов рилузол. На культуре нейронов показано, что препарат снижает уровень апоптоза, вызванного глутаматом и аспартатом, за счет препятствия действию этих эксайтоаминокислот. По данным некоторых авторов, применение этого препарата позволяет в среднем на 5 лет повысить выживаемость больных и отдалить их инвалидизацию [11, 21].

Помимо медикаментов, блокирующих апоптоз, исследуются лекарственные вещества с другим механизмом действия. В частности, показано, что препарат флупиртин в эксперименте снижает уровень апоптоза нейрональной культуры. Препарат является неопиатным, центрально действующим анальгетиком с миорелаксирующими свойствами. Анальгетический эффект обусловлен стимуляцией ГАМК-рецепторов и антагонизмом с NMDA-рецепторами. Снижение уровня апоптоза при этом может быть связано с блокадой NMDA-рецепторов и препятствием проникновению кальция внутрь клетки.

Показано, что флупиртин не только воздействует на уровне рецепторов, но и повышает экспрессию гена Vc1-2, ингибирующего апоптоз, и стимулирует синтез глутатиона, который является универсальным внутриклеточным антиоксидантом [11, 50].

Препаратами, оказывающими косвенное угнетающее действие на апоптоз, являются также ингибиторы моноаминоксидазы типа В и агонисты дофаминовых рецепторов. Особенностью этих препаратов является то, что они, предположительно, не включаются в механизмы окислительного стресса и, возможно, оказывают нейропротективное действие как при болезни Паркинсона (БП), так и при ряде других церебральных дегенераций. L-депренил (селегилин, юмекс), блокатор моноаминоксидазы типа В, увеличивает выживаемость клетки культуры стриатума при превентивном применении [13, 16]. R. Wu и соавт. показали, что селегилин сам обладает способностью связывать гидроксильные радикалы и таким образом предотвращает развитие окислительного стресса или ослабляет его выраженность. Помимо этого, в экспериментах селегилин повышал экспрессию матричной РНК фактора роста нервов (ФРН) и BDNF [33]. Несмотря на противоречивые мнения о биохимическом субстрате протективного действия селегилина, важно, что прием данного лекарственного препарата, вероятно, замедляет прогрессирование БП и снижает дозу L-ДОФА. Фармакологическое действие агонистов дофаминовых рецепторов основано на стимуляции только постсинаптических стриарных рецепторов. Так же, как и селегилин, агонисты дофаминовых рецепторов не повышают степень перекисного окисления липидов и, возможно, вызывают нейротрофический эффект; механизм этого процесса в настоящее время до конца не выяснен [16, 23].

Новым направлением поиска модуляторов апоптоза являются эксперименты с использованием цитокиновых препаратов [22]. Перспективными в этом плане являются инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) и фактор роста из тромбоцитов (PDGF). Показано, что в условиях *in vitro* IGF-1 в концентрации 50—500 нг/мл или PDGF в концентрации 100 нг/мл снижают процент апоптотических клеток в образцах тканей, полученных их различных участков межпозвоночных дисков [38]. Цитокины также способны оказывать опосредованное действие на апоптоз. Так, действие человеческого интерферона связано с его способностью индуцировать на Т-клетках экспрессию рецептора Fas, что усиливает их Fas-зависимую гибель и приводит к выраженному снижению количества как CD<sup>8+</sup>, так и Т-лимфоцитов [34].

Таким образом, изучение и расшифровка механизмов апоптоза являются одним из наиболее актуальных направлений современной медицинской науки. С целью повышения эффективности методов профилактики, лечения и реабилитации больных с нейродегенеративными заболеваниями наряду с исследованием патогенетических и морфологических особенностей механизмов апоптоза необходимо продолжать непосредственный поиск веществ, воздействующих тем или иным образом на гены-регуляторы апоптоза.

#### Список литературы

1. Рациональная нейропротекция / [Беленичев И. Ф., Черный В. И., Колесник Ю. М. и др.]. — Донецк: Изд. Дом Заславский, 2009. — 261 с.
2. Беридзе, М. З. Механизмы отсроченной гибели нейронов при острой церебральной ишемии в эксперименте / Беридзе М. З.,

Урушадзе И. Т., Шакаришвили Р. Р. // Инсульт. — 2001. — № 3. — С. 35—40.

3. Бурчинський, С. Г. Ішемія головного мозку: можливості комплексної фармакологічної корекції / С. Г. Бурчинський // Укр. вісник психоневрології. — 2006. — Т. 14, вип. 1(46). — С. 15—18.

4. Виленский, Б. С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение / Б. С. Виленский — СПб.: Фолиант, 2002. — 397 с.

5. Виничук, С. М. Ишемический инсульт: эволюция взглядов на стратегию лечения / Виничук С. М., Черненко Т. М. — Киев: Изд-во «Комполис», 2003. — 120 с.

6. Владимирская, Е. Б. Механизмы апоптотической смерти клеток / Е. Б. Владимирская // Гематология и трансфузиология. — 2002. — Т. 42, № 2. — С. 35—40.

7. Гусев, Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.

8. Механизмы повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной ишемии / [Гусев Е. И., Скворцова В. И., Журавлева Е. Ю. и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. — 1999. — № 5. — С. 55—61.

9. Эпидемиология инсульта в России [Гусев Е. И., Скворцова Л. В., Стаховская Л. В. и др.] // Consilium Medicum. Неврология. — 2003; спец. выпуск. — С. 5—7.

10. Завалишин, И. А. Гибель нейрона — кардинальная проблема неврологии и психиатрии / И. А. Завалишин, М. Н. Захарова // Вестник Российской АМН. — 2000. — № 2. — С. 28—33.

11. Залесский, В. Н. Современные терапевтические подходы к направленной регуляции апоптоза / Залесский В. Н., Дынник О. Б., Фильченков А. А. // Журнал. АМН Украины. — 2006. — Т. 12, № 4. — С. 634—652.

12. Залесский, В. Н. Перспективы патогенетически обоснованного применения модуляторов апоптоза в качестве нейро-, кардио-, гепато- и нефропротекторов: обзор литературы / В. Н. Залесский, А. А. Фильченков // Современные проблемы токсикологии. — 2001. — № 4. — С. 64—68.

13. Нейроиммунопатология: Руководство / [Крыжановский Г. Н., Магаева С. В., Макаров С. В. и др.]. — М.: Изд-во НИИ общей патологии и патофизиологии, 2003. — 438 с.

14. Лю, Б. Н. Кислородно-перекисная концепция апоптоза и возможные варианты его механизма / Б. Н. Лю // Усп. совр. биологии. — 2001. — Т. 121, № 5. — С. 488—501.

15. Мурешану, Д. Ф. Нейропротекция и нейропластичность — целостный подход и перспективы / Д. Ф. Мурешану // Journal of the Neurological Sciences. — 2007. — Vol. 257. — P. 38—43.

16. Путилина, М. В. Комбинированная нейропротекторная терапия острых нарушений мозгового кровообращения / М. В. Путилина // Consilium Medicum. — 2009. — Т. 11, № 2. — С. 28—39.

17. Самуилов, В. Д. Программируемая клеточная гибель. Обзор / Самуилов В. Д., Алескин А. В., Лагунова Е. М. // Биохимия. — 2000. — Т. 65, вып. 8. — С. 1029—1046.

18. Скворцова, В. И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и новые терапевтические стратегии / В. И. Скворцова // Инсульт. — 2003. — № 9. — С. 20—22.

19. Фильченков, А. А. Апоптоз кортикальных нейронов при развитии ишемических инсультов / А. А. Фильченков, В. Н. Залесский // Нейрофизиология — 2002. — № 6. — С. 468—484.

20. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke. A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups / [Adams H. P., del Zoppo G., Alberts M. J. et al.] // Stroke. — 2007. — Vol. 38. — P. 1655—711.

21. Bacigaluppi, M. New targets of neuroprotection in ischemic stroke / M. Bacigaluppi, D. M. Hermann // Scientific World J. — 2008. — Vol. 13(8). — P. 698—712.

22. Blum, A. Role of cytokines in heart failure / A. Blum, H. Miller // Am. Heart J. — 1998. — Vol. 135. — P. 181—186.

23. Neuroprotection by a caspase inhibition in acute bacterial meningitis / [Braun J. S., Novak R., Herzog K. H. et al.] // Nat. Med. — 1999. — Vol. 5. — P. 298—302.

24. Neuroprotection in cerebral ischemia: emphasis on the SAINT trial / [Chacon M. R., Jensen M. B., Sattin J. A., Zivin J. A.] // Curr. Cardiol. Rep. — 2008. — Vol. 10 (1). — P. 37—42.

25. Chamorro, A. Role of inflammation in stroke and atherothrombosis / A. Chamorro // Cerebrovasc. Dis. — 2004. — Vol. 17 (Suppl 3). — P. 1—5.

26. Human malignant glioma therapy using anti-alpha (v) beta3 integrin agents / [Chatterjee S., Matsumura A., Schradermeier J., Gillespie G. Y.] // *J. Neurooncol.* — 2000. — Vol. 46. — P. 135—144.
27. Citicoline Stroke Study Group. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients / [Clark W. M., Wechsler L. R., Sabounjian L. A., Schwiderski U. E.] // *Neurology.* — 2001. — Vol. 57. — P. 1595—602.
28. Genetic and metabolic status of NGF-deprived sympathetic neurons saved by an inhibitor of ICE family proteases / [Deshmukh M., Vasilakos J., Deckwerth T. L. et al.] // *J. Cell. Biol.* — 1996. — Vol. 135, № 5. — P. 1341—1354.
29. Donnan, G. A. A New Road Map for Neuroprotection. The 2007 Feinberg Lecture / G. A. Donnan // *Stroke.* — 2008. — Vol. 39. — P. 242—251.
30. A phase II trial of imatinib (ST1571) in patients with c-kit expressing relapsed small-cell lung cancer: a CALGB and NCCTG study / [Dy G. K., Miller A. A., Mandrekar S. J. et al.] // *Ann. Oncol.* — 2005. — Vol. 16. — P. 1811—1816.
31. Attenuation of delayed neuronal death after mild focal ischemia in mice by inhibition of the caspase family / [Endres M., Natura S., Shimizu-Sasamata M. et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 1998. — Vol. 18. — P. 238—247.
32. The neuroprotection of prodromal transient ischaemic attack on cerebral infarction / [Fu Y., Sun J. L., Ma J. F. et al.] // *Eur. J. Neurol.* — 2008. — Vol. 46. — P. 135—144.
33. Ginsberg, M. D. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future / M. D. Ginsberg // *Neuropharmacology.* — 2008. — Vol. 13. — P. 498—512.
34. The HHQK domain of beta-amyloid provides a structural basis for the immunopathology of Alzheimer's disease / [Giulian D., Haverkamp L. J., Yu J. et al.] // *J. Biol. Chem.* — 1998. — Vol. 273. — P. 29719—29726.
35. Potassium derived cerebellar granule neurons: cytochrome-C release in the absence of altered expression of Bcl-2 family proteins / [Gleichmann M., Beinroth S., Reed J. C. et al.] // *Cell Physiol. Biochem.* — 1998. — Vol. 8. — P. 194—201.
36. Goodin, S. Erlotinib: optimizing therapy with predictors of response? / S. Goodin // *Clin. Cancer Res.* — 2006. — Vol. 12. — P. 2961—2963.
37. Green, A. R. Pharmacological approaches to acute ischaemic stroke: reperfusion certainly, neuroprotection possibly / A. R. Green // *Br. J. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 153 (Suppl. 1). — P. 325—38.
38. Gruber, H. E. Antiapoptotic effects of IGF-1 and PDGF on human intervertebral disc cell in vitro / Gruber H. E., Norton H. J., Hanky E. N., Jr. // *Spine.* — 2000. — Vol. 25. — P. 2153—2157.
39. Iadecola, C. Mechanisms of cerebral ischemic damage / C. Iadecola. In: *Cerebral ischemia.* — New Jersey: Humana Press, 1999. — P. 3—33.
40. Imyanitov, E. Polymorphic variations in apoptotic genes and cancer predisposition / Imyanitov E., Hanson K., Zhivotovsky B. // *Cell Death Differ.* — 2005. — Vol. 12. — P. 1004—1107.
41. Mechanisms of lung cancer / [Imyanitov E. N., Kuligina E. Sh., Belogubova E. V. et al.] // *Drug Discov. Today: Dis. Mech.* — 2005. — Vol. 2. — P. 213—223.
42. Differential regulation of Bax, Bcl-2 and Bcl-x proteins in focal cortical ischemia in the rat / [Iseman S., Stoll G., Scholter M. et al.] // *Brain Pathol.* — 1998. — Vol. 8. — P. 49—63.
43. Lees, K. R. Management of acute stroke / K. R. Lees // *Lancet Neurology.* — 2002. — Vol. 1. — P. 41—50.
44. Ma, J. Synergistic effects of caspase inhibitors and MK-801 in brain injury after transient focal cerebral ischemia in mice / Ma J., Enders M., Moskowitz M. A. // *Br. J. Pharmacol.* — 1998. — Vol. 1. — P. 756—762.
45. Muresanu, D. F. Neurotrophic factors / D. F. Muresanu. — Bucuresti: Libripres, 2003. — P. 35—131.
46. Consensus document on European brain research / [Olesen J., Baker M. G., Freund T. et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* — 2006. — Vol. 77. — P. 1—49.
47. Neuroprotective agents for the treatment of acute ischemic stroke / [Ovbiagele B., Kidwell C. S., Starkman S., Saver J. L.] // *Curr. Neurol. Neurosc. i Rep.* — 2003. — Vol. 3 (1). — P. 9—20.
48. Pachter, J. S. The blood-brain barrier and its role in immune privilege in the central nervous system / Pachter J. S., de Vries H. E., Fabry Z. // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 2003. — Vol. 62. — P. 593—604.
49. Inhibition of caspase-1-like activity by Ac-Tyr-Val-Ala-Asp-chlormethyl ketone induces long-lasting neuroprotection in cerebral ischemia through apoptosis reduction and decrease of proinflammatory cytokines / [Rabuffetti M., Sciorati C., Tarozzo G. et al.] // *J. Neurosci.* — 2000. — Vol. 20. — P. 4398—4404.
50. Management of Stroke in Infants and Children. A Scientific Statement From a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young / [Roach E. S., Golomb M. R., Adams R. et al.] // *Stroke.* — 2008. — Vol. 39. — P. 41—50.
51. Neuroprotection by the inhibition of apoptosis / [Robertson G. S., Crocker S. J., Nicolson D. W., Schulz J. B.] // *Brain Pathol.* — 2000. — Vol. 10. — P. 283—292.
52. Rosamond, W. Heart Disease and Stroke Statistics — 2008 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee / W. Rosamond // *Circulation.* — 2008. — Vol. 117. — P. 25—146.
53. Slovirer R. Apoptosis: a guide for perplexed / R. Slovirer // *Trends. Pharmacol. Sci.* — 2002. — Vol. 23. — P. 19—24.
54. Wahlgren, N. G. Neuroprotection in cerebral ischaemia: facts and fancies — the need for new approaches / N. G. Wahlgren, N. Ahmed // *Cerebrovasc. Dis.* — 2004. — Vol. 17 (Suppl. 1). — P. 153—66.
55. Neuroprotection and stroke: time for a compromise. [Young A. R., Ali C., Duretete A., Vivien D.] // *Neurochem.* — 2007. — Vol. 103. — P. 1302—1319.

Надійшла до редакції 24.12.2010 р.

Е. В. Супрун<sup>1</sup>, Л. О. Громов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національний фармацевтичний університет (м. Харків);

<sup>2</sup> Інститут фармакології та токсикології НАМН України (м. Київ)

### Модуляція апоптозу як необхідна ланка нейропротекції

Досліджені питання важливості патогенетичних ланок формування нейродеструктивних змін в постінсультному періоді, а саме в загибелі клітин мозку. Розглянуті механізми ушкодження клітин мозку при різних видах церебральної ішемії, особливості некротичного та апоптотичного видів смерті. Особливу увагу надано характеристиці генів, які ініціюють або блокують апоптоз, та залежності їх активності від присутності цитокінів, нейротрофічних та інших факторів. Проаналізовано значення різних факторів активації та реалізації програмованої загибелі клітин мозку з точки зору можливої раціональної нейропротекції — інгібіторів каспаз, пептидів, що блокують міжклітинні контакти, трофічних факторів росту та лікарських препаратів з різними механізмами дії, які інгібують апоптоз.

**Ключові слова:** апоптоз, нейродеструкція, нейропротекція.

Е. В. Супрун<sup>1</sup>, Л. А. Громов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> National Pharmaceutical University (Kharkiv);

<sup>2</sup> Institute of Pharmacology and Toxicology of the AMS of Ukraine (Kyiv)

### Modulation of apoptosis as an essential link neuroprotection

Studied questions of significance of pathogenetic links of formation neurodestructive changes in afterstroke period, specifically in brain cells death. The mechanisms of damage brain cells in different types of cerebral ischemia, especially necrotic and apoptotic forms of death. Special attention paid to genes that initiating and blocking apoptosis, and dependence of their activity from presence of cytokines, neurotrophic and other factors. Analyzed importance of various factors, activation and implementation of programmed cellular death from point of possible rational cerebroprotection — caspase inhibitors, peptides that block intracellular contacts, trophic growth factors and drugs with different mechanisms of action in inhibiting apoptosis.

**Key words:** apoptosis, neurodestruction, neuroprotection.