

Периферические нейропатии с расстройством чувствительности. Нейробиологические аспекты нейрорегенерации

По материалам on-line конференции

«Герменевтика боли: искусство трактовки и мастерство терапии»

в рамках Школы невролога (6 марта 2023 г., Москва)

Спикеры:

Андрей Борисович Данилов — д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, председатель совета экспертов Ассоциации междисциплинарной медицины, г. Москва

«Нейробиологические аспекты боли и нейрорегенерация»

Александр Витальевич Амелин — д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии, руководитель отдела общей неврологии НИИ неврологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова

«Фармакологические направления лечения периферических нейропатий»

В мае 2017 г. была опубликована монография «Регенерация периферических нервов — от хирургии до новых терапевтических подходов, включая разработку биоматериалов и клеточной терапии», подготовленная коллективом португальских авторов из Университета Порту под редакцией Maurício A.C. [1]. Интерес мирового медицинского сообщества к проблеме восстановления периферических нервов после повреждения связан с тем, что несмотря на постоянное совершенствование методов микрохирургии и различных вариантов терапии, в этой области остается много нерешенных клинических вопросов.

ШВАННОВСКИЕ КЛЕТКИ — ОСНОВНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ

Периферическая нервная система демонстрирует более выраженную способность к регенерации

по сравнению с центральной нервной системой. Это свойство периферических нервов быстро восстанавливается после повреждения обусловлено пластичностью шванновских клеток (ШК) — глиальных клеток периферической нервной системы [2]. ШК дифференцируются из мультипотентных клеток нервного гребня. При рождении в периферических нервах начинается сортировка аксонов и миелинизация. Часть ШК устанавливает соотношение 1:1 с аксонами большого диаметра, многократно обвивая их, образуя толстую и компактную миелиновую оболочку. Миелинизирующие ШК обеспечивают быстрое проведение потенциалов действия за счет изоляции аксонов. Немиелинизирующие ШК связываются с аксонами малого диаметра, образуя пучки Ремака. Важными функциями ШК во взрослом состоянии также являются поддержание гомеостаза в нервной системе, трофическая поддержка и сохранение миелина [3].

РЕПРОГРАММИРОВАНИЕ ШВАННОВСКИХ КЛЕТОК ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ

Помимо своей основной роли в нормальной физиологии нервной системы, ключевой функцией ШК является репарация при многих патологических процессах — это следствие их удивительной пластичности [4]. После повреждения периферического нерва ШК способны переключаться на фенотип, подобный незрелой клетке, который запускает процесс восстановления.

Пластичность ШК изучалась на трансгенных животных, у которых была смоделирована ситуация повреждения периферических нервов в результате пореза или сдавливания. После повреждения нерва

высокоспециализированные ШК (миелинизирующие и немиелинизирующие), находящиеся в состоянии покоя, перепрограммируются в пролиферативные предшественники — ремонтные ШК, которые управляют всем процессом регенерации [5, 6]. Репрограммирование ШК в физиопатологических условиях чаще всего определяется как дедифференцировка. Однако, трансдифференцировка — более подходящий термин, так как репарационные ШК, помимо повторной экспрессии маркеров незрелых ШК, обладают совершенно другими свойствами [7]. Индуцированная повреждением конверсия зрелых ШК в клетки, способствующие регенерации, является активным явлением. Она включает изменение регуляции промиелини-

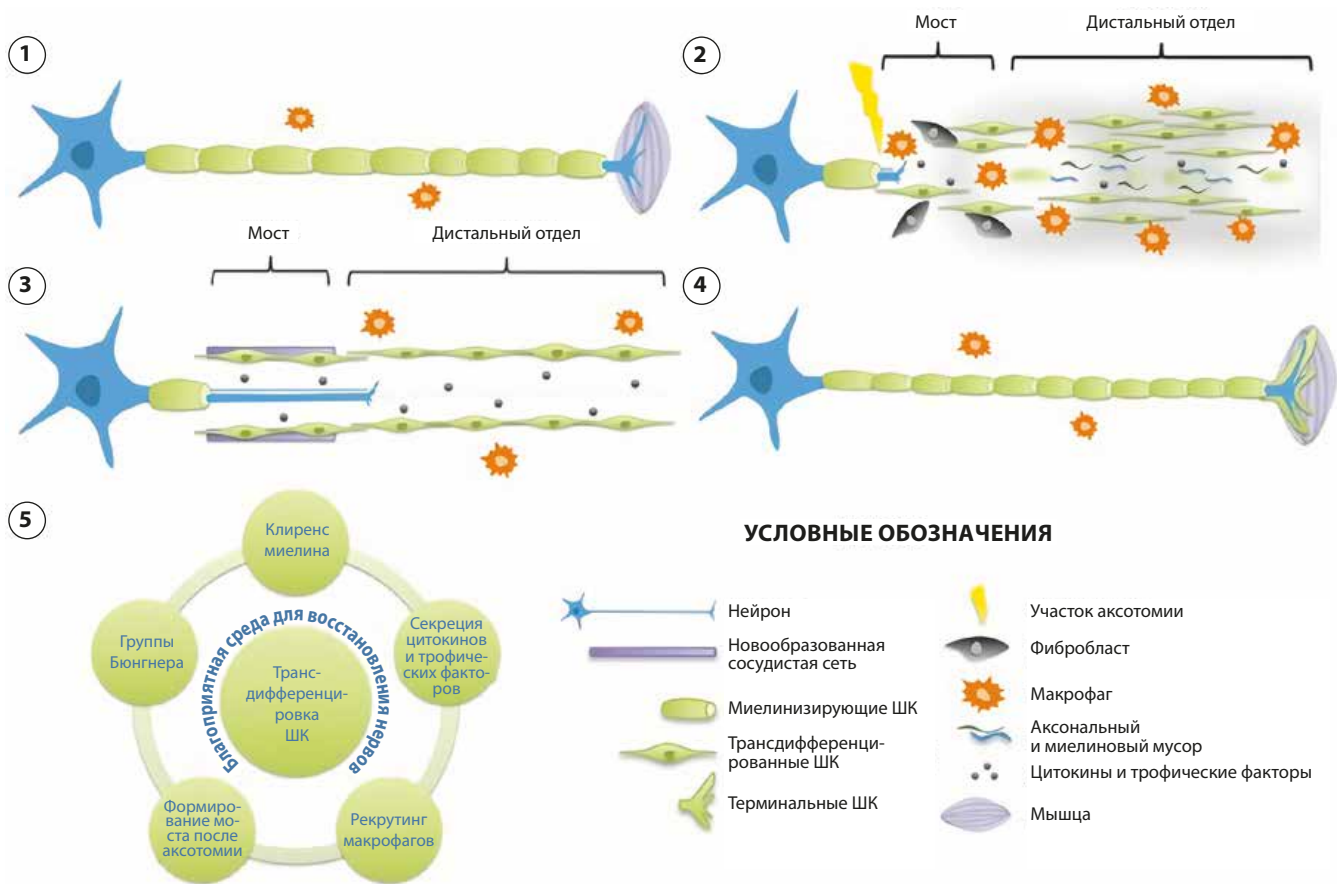


Рисунок 1. Схема реакции шванновских клеток на повреждение нерва* [9].

* (1) Схематическое изображение одного нейрона с миелинизирующими ШК и резидентными макрофагами. Для упрощения не показана базальная пластинка вокруг ШК. (2) После повреждения нерв дистальнее места повреждения дегенерирует и подвергается серии сложных многоклеточных и молекулярных событий, в которых ШК играют роль дирижера. ШК трансдифференцируются в клетки, способствующие репарации, создавая благоприятную среду для регенерации нервов. ШК подавляют промиелинизирующие гены и очищают миелиновые оболочки. Они пролиферируют, секретируют несколько провоспалительных цитокинов и трофических факторов, поддерживающих выживание и возобновление роста глии и нейронов. Аксональные и миелиновые обломки также фагоцитируются резидентными и происходящими из крови макрофагами, рекрутируемыми ШК. ШК взаимодействуют с фибробластами, чтобы построить мост между двумя культами нерва над местом поражения. (3) Новообразованная сосудистая сеть направляет ШК и растущие аксоны в место поражения. В дистальной культе ШК выстраиваются в тракты, называемые полосами Бюнгера, чтобы обеспечить трофическую и физическую поддержку для повторного роста аксонов. (4) После регенерации аксонов трансдифференцированные ШК легко выходят из клеточного цикла, снова дифференцируются и ремиелинизируют аксоны, поддерживая полное функциональное восстановление. Однако новообразованные миелиновые оболочки в большинстве случаев короче и тоньше, чем можно было ожидать, исходя из диаметра аксонов. Специализированные терминальные ШК направляют реиннервацию, помогая аксонам находить пути к своим первоначальным мишеням.

зирующих генов, экспрессирующих транскрипционные факторы Egr-2 (Krox-20), POU3F1 (Oct-6), нулевой миеліновый белок (MPZ) или основной миеліновый белок (MBP), а также генов, повышающих регуляцию маркеров незрелых, дедифференцированных ШК, таких как c-Jun, низкоаффинный рецептор нейротрофина (p75NTR) или глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) [8]. То есть можно говорить о том, что после повреждения нерв подвергается серии сложных молекулярных событий, в которых ШК играют роль дирижера, организуя процесс восстановления волокна и вывод погибших клеток, способствуя росту аксонов и обеспечивая полный функциональный ремонт после повреждения (рис. 1) [9].

АЦЕТИХОЛИН СПОСОБСТВУЕТ РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ

В последние годы было проведено впечатляющее количество исследований, направленных на улучшение понимания структуры и функции холинергической системы, а также достигнут значительный прогресс в выяснении роли нейронального и ненейронального ацетилхолина (АХ) в патогенезе и лечении заболеваний человека. В 2022 г. под редакцией Dallanose C.I. был подготовлен тематический выпуск, посвященный последним научным достижениям в модуляции холинергической передачи сигналов, включающий двенадцать исследовательских работ и четыре обзора, что демонстрирует растущий интерес к этой области научного знания [10].

Три работы из этого выпуска посвящены исследованиям, связанным с передачей сигналов никотинового ацетилхолинового рецептора $\alpha 7$ (nAChR) [11–13]. Salazar Intriago M.S. и соавт. установили, что избирательная активация рецептора $\alpha 7$ может иметь значение для создания микроокружения, благоприятного для улучшения регенерации периферических нервов. Авторы наблюдали, что экспрессия рецепторов подтипа $\alpha 7$ значительно усиливается в ШК седалищного нерва крысы после периферической диссекции или в присутствии провоспалительного нейропептида брадикинина. Они продемонстрировали, что селективная активация $\alpha 7$ nAChR частичным агонистом ICH3 вызывает снижение экспрессии транскрипционного фактора c-Jun и повышение активности металлопротеиназ, необходимых для регенеративных процессов [11].

Воспаление является первой реакцией на повреждение нерва, и удаление клеточного и миелінового дэбриса имеет первостепенное значение для предотвращения персистенции локального воспаления, которое может негативно повлиять на регенерацию нерва. АХ является одним из нейротранмиттеров, участвующих в модуляции воспаления за счет активности его рецепторов, принадлежащих как к мускариновым, так и к никотиновым классам. Salazar Intriago M.S. и соавт. оценили экспрессию nAChR в седалищном нерве крысы, особенно в ШК, после повреждения периферического нерва. $\alpha 7$ nAChR отсутствуют в седалищном нерве в момент

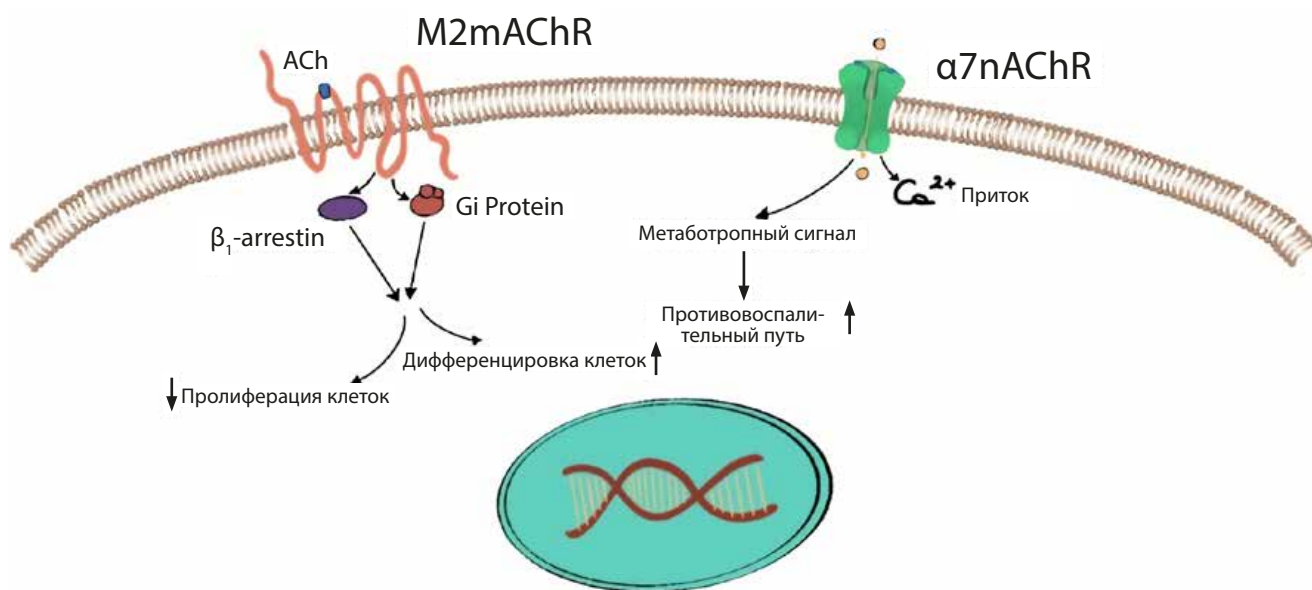


Рисунок 2. Схематическое представление эффектов, опосредованных мускариновыми рецепторами M2 и никотиновыми рецепторами $\alpha 7$, на шванновские клетки во время развития или после повреждения нерва соответственно* [14].

* Сигналы после активации рецептора M2 (M2 mAChR) ингибируют пролиферацию ШК и способствуют их дифференцировке. Никотиновые рецепторы $\alpha 7$ ($\alpha 7$ nAChR), экспрессируемые ШК после повреждения периферических волокон, способствуют модулированию противовоспалительного пути, тем самым восстанавливая клеточный гомеостаз.

рассечения, но их экспрессия значительно усиливается в ШК через 24 часа в культивируемых сегментах седалищного нерва или в присутствии провоспалительного нейротропного пептида брадикинина. Более того, было обнаружено, что активация $\alpha 7$ nAChR селективным частичным агонистом ICN3 вызывает снижение экспрессии c-Jun и повышение активности uPA, MMP2 и MMP9. Кроме того, обработка ICN3 ингибирует уровень экспрессии транскрипта IL-6, а также высвобождение цитокинов. Эти результаты свидетельствуют о том, что АХ, высвобождаемый регенерирующими аксонами или самими ШК, может активно действовать через активацию $\alpha 7$ nAChR против воспалительной среды, которая способствует улучшению регенерации периферических нервов [11].

В обзоре Piovesana R. и соавт., опубликованном в журнале Biomedicines в 2023 г., были описаны новые роли холинергических рецепторов в развитии и пластичности ШК [14].

Взаимодействия между нейронами и глиальными клетками во время развития, взросления и болезни глубоко изучены. Среди молекул, опосредующих взаимодействия между нейронами и глиальными клетками, нейротрансмиттеры играют важную роль как в миелинизирующих, так и в немиелинизирующих глиальных клетках, являясь дополнительными факторами, регулирующими развитие и физиологию глиальных клеток. Piovesana R. и соавт. суммировали вклад основных рецепторов нейротрансмиттеров в регуляцию морфогенетических событий глиальных клеток, уделяя особое внимание роли ацетилхолиновых рецепторов в физиологии ШК. В частности, было показано, что мускариновый рецептор M2 влияет

на фенотип ШК, а никотиновый рецептор $\alpha 7$ оказывает влияние на модуляцию регенерации и воспаления периферических нервов (рис. 2) [14].

В целом эти результаты описывают центральную роль АХ и холинергических рецепторов в дифференцировке и пластичности ШК, предполагая, что они могут представлять собой цель для выявления новых фармакологических методов лечения с целью ускорения процесса регенерации и ингибирования центрального и периферического нейровоспаления [14, 15].

ВОССТАНОВЛЕНИЕ НЕРВНОЙ ПЕРЕДАЧИ — ОСНОВА КОРРЕКЦИИ СЕНСОРНЫХ И ДВИГАТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕЙРОПАТИЯХ

Поражения периферической нервной системы обусловлены широкой гетерогенной группой заболеваний, ключевым синдромом которых являются расстройства чувствительности, а также часто наблюдаются периферические парезы и болевые синдромы. Адекватный выбор лекарственных препаратов и немедикаментозных подходов к лечению гарантируют терапевтический успех у пациентов с патологией периферических нервов. Одним из направлений терапии этой категории пациентов является применение ингибиторов антихолинэстеразы, в частности препарата Нейромидин® (ипидакрин). Нейромидин® способствует восстановлению нервной ткани за счет увеличения концентрации АХ в периферической и центральной нервной системе. В результате увеличения концентрации АХ происходит активация рецепторов АХ на ШК, и, как следствие, возрастает

НЕЙРОМИДИН® — ПЛЕЙОТРОПНЫЙ ЭФФЕКТ

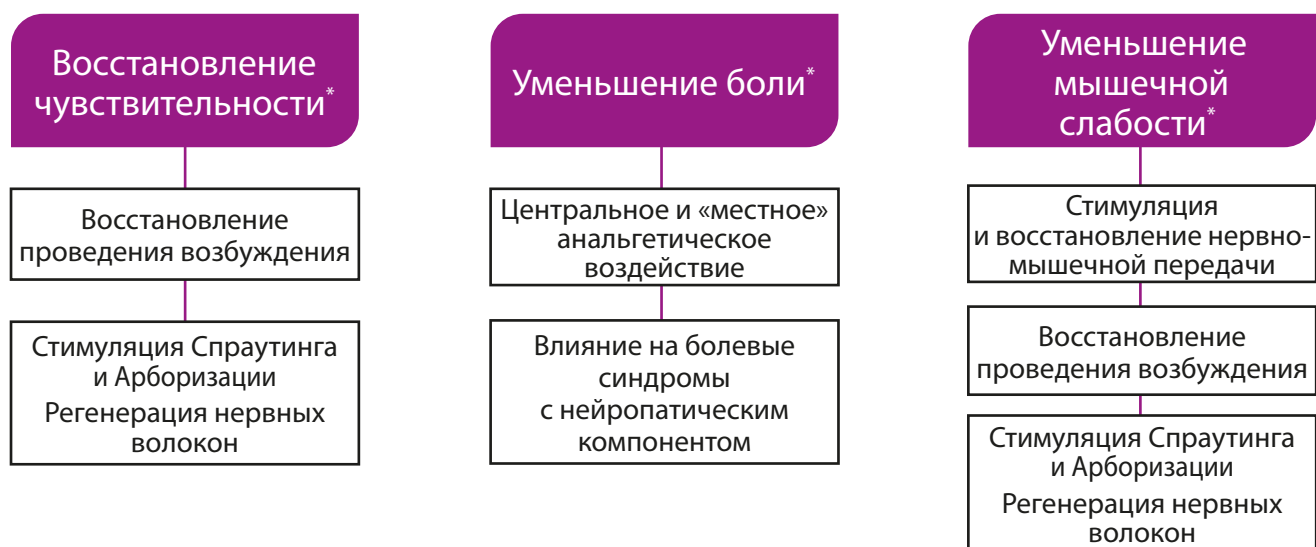


Рисунок 3. Плейотропный эффект Нейромидина® в составе комплексной терапии [17–19].

скорость прохождения нервного импульса по чувствительным и двигательным волокнам, стимулируется ремиелинизация. На фоне применения Нейромидина® увеличивается скорость синтеза нейротрофического фактора мозга (BDNF) и фактора роста нейронов (NGF), что влечет за собой стимуляцию регенерации нервных волокон, отрастание новых ветвей от аксонов (спраутинг) и разрастание новых ветвей дендритов нейронов [11, 16, 17]. На основании анализа данных исследований и клинических наблюдений можно констатировать факт плейотропного действия Нейромидина® при повреждении структур нервной системы различной этиологии (рис. 3) [17–19].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕЙРОМИДИНА® ПРИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕЙРОПАТИЯХ С РАССТРОЙСТВОМ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Расстройства чувствительности — наиболее распространенный синдром при периферических нейропатиях, который, наряду с нейропатическим болевым синдромом, свидетельствует о повреждении нервного волокна [20]. Восстановление чувствительности в сочетании с улучшением проводимости по чувствительным волокнам свидетельствует о процессах регенерации в периферической нервной системе.

В исследовании профессора Живолупова С. А. наблюдалось значимое уменьшение чувствительных расстройств у пациентов с дискогенной радикулопатией и ускорение проведения нервного импульса по сенсорным волокнам на фоне комплексной терапии, включавшей Нейромидин® [21].

Дзяк Л. А. и Ромейко Д. И. в своих исследованиях показали улучшение вибрационной, тактильной, болевой и температурной чувствительности у пациентов с диабетической полинейропатией на фоне применения Нейромидина® в составе комплексного лечения [22; 23]. Наряду с этим, в исследовании Ромейко Д. И. было отчетливо показано преимущество в достижении более выраженного клинического эффекта ступенчатой схемы назначения Нейромидина®: 15 мг/мл в/м в течение 10 дней, затем таб. 20 мг 3 раза в день до 2 месяцев.

В экспериментальном исследовании Бахтеевой Е. В. изучалось влияние ипидакрина на нервную передачу по срединному нерву в условиях искусственной компрессии. Была показана большая восприимчивость к препарату именно сенсорных волокон срединного нерва, что выражалось в увеличении амплитуды ответа и скорости проведения импульса (СПИ) по сенсорным волокнам [24]. Аналогичные результаты получены в исследовании фокальных нейропатий проф. В. А. Широкова, где на фоне применения Нейромидина® получена выраженная положительная динамика купирования синдромов заболевания (онемение, болевой синдром) и улучшение показателей ЭНМГ, в первую очередь по сенсорным волокнам [25].

В работе Живолупова С. А. и соавт. (2010) [26] оценивалось влияние Нейромидина® на модуляцию регенерации периферических нервов при их травматических поражениях. В группе пациентов, получавших Нейромидин®, к 30-му дню терапии достоверно уменьшились выраженность пареза, болевого и тревожного синдромов, выросли амплитуда М-ответа и СПИ по пораженным нервам ($p < 0,05$) (рис. 4).

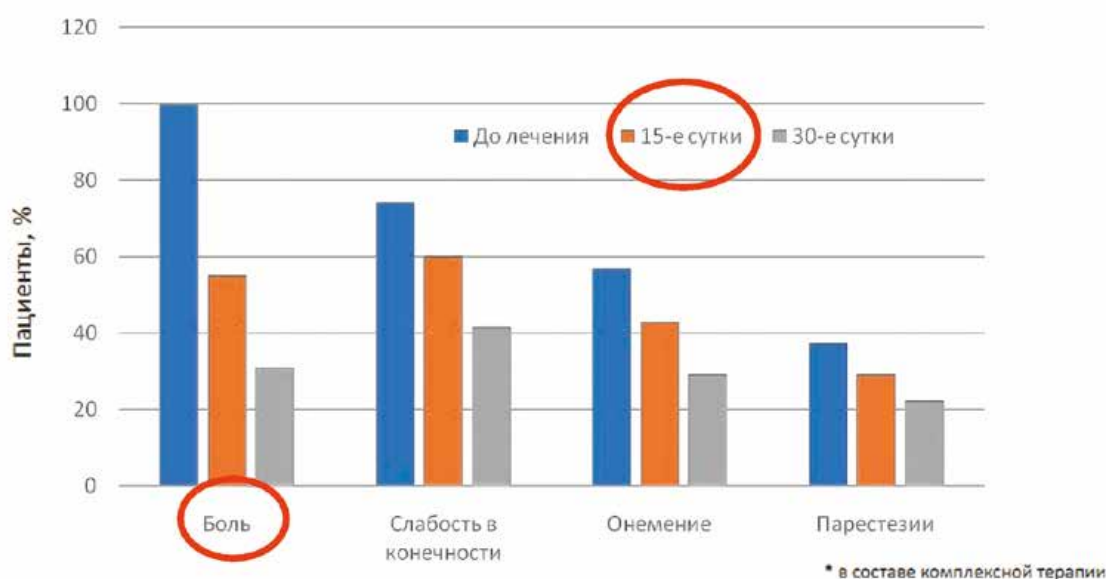


Рисунок 4. Положительная динамика клинических симптомов при приеме Нейромидина® у пациентов с поражением периферических нервов [21].

По данным магнитной диагностики и оценке соматосенсорных вызванных потенциалов достоверно сократилось время центрального моторного и сенсорного проведения ($p < 0,05$). Полученные данные подтвердили стимулирующее влияние Нейромидина® на нейропластичность, как на периферическом, так и на центральном уровне [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молекулярно-биологические исследования холинергической системы подтверждают ее ключевую роль в регуляции всех процессов, которые имеют место

в работе центральной и периферической нервной системы в норме и при патологии. И на сегодняшний день особое внимание уделяется биоактивным соединениям, способным влиять на холинергическую передачу, чтобы обогатить репертуар терапевтических возможностей современной медицины. Антихолинэстеразный препарат Нейромидин® обладает уникальным механизмом действия и отвечает всем требованиям клинической эффективности и безопасности, чтобы занять достойное место в алгоритмах эффективной фармакотерапии у пациентов с поражениями периферической и центральной нервной системы различной этиологии.

СТУПЕНЧАТАЯ СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОМИДИНОМ®^{1*}

ИНИЦИИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Р-р для инъекций 15 мг:

- 15 мг 1 раз в сутки в/м
- курс 10 дней



ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Таб 20 мг:

- 20 мг 3 раза в день
- Курс до 2 месяцев



- Терапевтическое действие развивается быстрее и выражено сильнее^{2,3}
- Более быстрая и полная абсорбция препарата^{2,3}

При необходимости курс терапии можно повторить несколько раз с перерывом 1-2 месяца

*Дозировка препарата и длительность лечения подбирается индивидуально, исходя из степени тяжести заболевания.

1. ИМП Нейромидин таб 20 мг 20.01.2022 ИМП Нейромидин р-р 5 и 15 мг/мл от 31.01.2022
2. Курс лекций по фармакологии в 2-х томах: Том I; Пособие / М.Р. Конорев, И.И. Крапиво, Д.А. Рождественский. – Витебск: ВГМУ, 2019. – 180 с.
3. Rang, H.P. Pharmacology / H.P. Rang, M.M. Dale, J.M. Ritter, R.J. Flower, G. Henderson. – Churchill Livingstone, 8th Edition. – 2015.

Литература

1. Peripheral Nerve Regeneration — From Surgery to New Therapeutic Approaches Including Biomaterials and Cell-Based Therapies Development. Academic Editor — Ana Colette Maurício, 2017, p. 224. doi:10.5772/65612
2. Jessen K.R., Mirsky R., Lloyd A.C. (2015). Schwann cells: development and role in nerve repair. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 7: a020487. 10.1101/cshperspect.a020487.
3. Jessen K.R., Mirsky R. (2005). The origin and development of glial cells in peripheral nerves. Nat. Rev. Neurosci. 6, 671–682.
4. Zochodne D.W. (2008). Neurobiology of Peripheral Nerve Regeneration. Cambridge: Cambridge University Press.
5. Chen Z.-L., Yu W.-M., Strickland S. (2007). Peripheral Regeneration. Annu. Rev. Neurosci. 30, 209–233.
6. Jessen K.R., Mirsky R. (2016). The repair Schwann cell and its function in regenerating nerves. J. Physiol. 594, 3521–3531.
7. Arthur-Farraj P.J., Latouche M., Wilton D.K., Quintes S., Chabrol E., Banerjee A., et al. (2012). c-Jun reprograms Schwann cells of injured nerves to generate a repair cell essential for regeneration. Neuron 75, 633–647.
8. Jessen K.R., Mirsky R. (2008). Negative regulation of myelination: relevance for development, injury, and demyelinating disease. Glia 56, 1552–1565.
9. Boerboom A., Dion V., Chariot A., Franzen R. (2017) Molecular Mechanisms Involved in Schwann Cell Plasticity. Front Mol Neurosci. 2017; 10: 38.
10. Dallanoc CI. Recent Advances in the Modulation of Cholinergic Signaling. doi: 10.3390/molecules27185971
11. Salazar Intriago, M. S.; Piovesana, R.; Matera, A.; Taggi, M.; Canipari, R.; Fabrizi, C.; Papotto, C.; Matera, C.; De Amici, M.; Dallanoc, C.; et al. The Mechanisms Mediated by $\alpha 7$ Acetylcholine Nicotinic Receptors May Contribute to Peripheral Nerve Regeneration. Molecules 2021, 26, 7668.
12. Navarro, E.; Norden, D. M.; Trojanowski, P. J.; Godbout, J. P.; López, M. G. Central Activation of Alpha7 Nicotinic Signaling Attenuates LPS-Induced Neuroinflammation and Sickness Behavior in Adult but Not in Aged Animals. Molecules 2021, 26, 2107.
13. Duarte, Y.; Rojas, M.; Canan, J.; Pérez, E. G.; González-Nilo, F.; García-Colunga, J. Different Classes of Antidepressants Inhibit the Rat $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor by Interacting within the Ion Channel: A Functional and Structural Study. Molecules 2021, 26, 998.
14. Piovesana R., Reid Adam J., Tata A.M. Emerging Roles of Cholinergic Receptors in Schwann Cell Development and Plasticity. Biomedicines 2023, 11 (1), 41; https://doi.org/10.3390/biomedicines11010041

15. Kume, T.; Takada-Takatori, Y. Nicotinic Acetylcholine receptor signaling: Roles in neuroprotection. In Nicotinic Acetylcholine Receptor Signaling in Neuroprotection; Akaike, A., Shimohama, S., Misu, Y., Eds.; Springer Nature: Singapore, 2018; Chapter 4.
16. Verdiyev EE, Allakhverdiev ES, Maksimov GV (2016) Study of the Peripheral Nerve Fibers Myelin Structure Changes during Activation of Schwann Cell Acetylcholine Receptors. PLoS ONE 11 (7).
17. Нейромидин в клинической практике / Дамулин И.В., Живолупов С.А., Зайцев О.С., Максимова М.Ю., Маркин С.П., Самарцев И.Н., Санадзе А.Г., Строков И.А. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2016.
18. Камчатнов П.Р. и соавт. Применение ипидакрина у пациентов с заболеваниями периферической нервной системы. РМЖ. 2018. № 12 (I). С. 44–48.
19. Строков И. А., Захаров В. В., Головачева В. А., Бранд П. Я. Активация холинергической иннервации в лечении заболеваний периферической и центральной нервной системы. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2013;113 (6):91–98.
20. Жулев Н. М. Невропатии: руководство для врачей. СПб: Издательский дом Спбмапо 2005; 416.
21. Инновации в дифференциальной диагностике и мониторинге терапии пояснично-крестцовых радикулопатий / С. А. Живолупов, М. Н. Воробьева, И. Н. Самарцев, Н. А. Рашидов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2014. — Т. 114, № 8. — С. 25–31
22. Дзяк Л. А., Шульга А. Н., Цуркаленко Е. С. Эффективность применения нейромидина в лечении диабетической полинейропатии // Український вісник психоневрології. — 2007. — Т. 15, № 2. — С. 135–138
23. Ромейко Д. И. с соавт. Эффективность применения Нейромидина® в терапии диабетической дистальной полинейропатии. Медицинские новости. — 2009 — № 6. — С. 82–85
24. Влияние ипидакрина (нейромидин) на электронейромиографические показатели в условиях искусственной компрессии (клинико-инструментальное исследование) / Е. В. Бахтерева, В. А. Широков, Е. Л. Лейдерман [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2017. — Т. 117, № 1. — С. 25–28.
25. Широков, В. А. Фокальные нейропатии: новые возможности лекарственной терапии / В. А. Широков, Е. В. Бахтерева, Е. Л. Лейдерман // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2011. — Т. 111, № 6. — С. 49–52
26. Живолупов С. А. и соавт. Центральные механизмы терапевтической эффективности нейромидина в лечении травматических поражений периферических нервов. Журнал неврологии и психиатрии. 2010, № 3, с. 25–30.