

# Роль гінкго білоба у профілактиці та реабілітації хворих з ішемічним інсультом: клітинні та молекулярні механізми нейропротекції

**Сьогодні проблема ішемічного інсульту (ІІ) є однією з найактуальніших у світі, оскільки посідає одне з перших місць серед причин інвалідності та смерті населення.**

Як відомо, ІІ – це гостре порушення або припинення кровообігу в головному мозку, внаслідок чого відбувається загибель нейронів та спостерігається виникнення вогнищевої неврологічної симптоматики, що й призводить до інвалідизації або смерті осіб, які перенесли ІІ. Каскад патогенетичних механізмів загибелі нейронів при їх ішемії різноманітний: припинення кровообігу внаслідок оклюзії артерій (атеросклероз як найчастіший чинник) спричиняє недостатнє живлення нейронів, що, у свою чергу, зумовлює запуск анаеробного гліколізу в ділянці ішемії. Внаслідок анаеробного метаболізму продукується менше аденозинтрифосфату (АТФ) та накопичується молочна кислота, яка через порушення балансу рН у головному мозку спричиняє загибель нейронів. Також в ішемізованих ділянках вивільняється глутамат у надлишку, що призводить до надмірного накопичення кальцію в нейронах, ушкодження їх мітохондріального апарату та загибелі. Ішемія також зумовлює продукцію вільних радикалів кисню, що є токсичними для нейронів.

Разом із загибеллю нейронів втрачається структурна єдність нервової тканини та судин, основним чинником чого є вивільнення металопротеаз (цинк- та кальційзалежні ферменти, що руйнують колаген та інші елементи сполучної тканини). Внаслідок цього порушується гематоенцефалічний бар'єр, виникають набряк та запалення, що призводить до вторинної прогресії ураження мозку.

Отже, можна зробити такі висновки: не ішемія безпосередньо, а патологічні біохімічні та молекулярні механізми внаслідок ішемії зумовлюють загибель нейронів та виникнення неврологічної симптоматики, що призводить до інвалідизації населення світу. Тож акцент при лікуванні, профілактиці та реабілітації таких хворих потрібно робити на гальмування цих механізмів та попередження тригерного фактора – ішемії. Оскільки уражені внаслідок ішемії нейрони зберегти неможливо, основним напрямом терапії має бути попередження прогресування ішемії та залучення в патологічний процес здорових нейронів, що первинно не уразилися патологічним процесом.

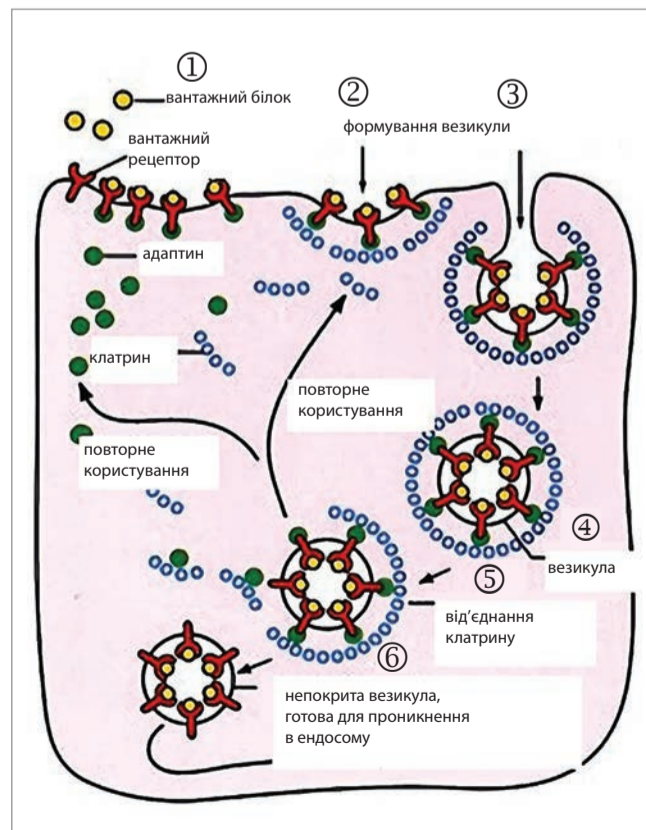


Рис. 1. Утворення везикул при рецепторопосередкованому ендоцитозі [18]

Перевагами гінкго білоба є те, що його екстракти (а саме EGb 761) проходять крізь судинну стінку, гематоенцефалічний бар'єр та клітинну мембрану в цитоплазму нервових клітин та беруть участь у молекулярних механізмах, що сприяють їх збереженню та нормальному функціонуванню. Також варто зазначити, що фітосомна форма препарату Гілоба на основі гінкго білоба відіграє фундаментальну роль у полегшенні проникнення екстрактів гінкго білоба в цитоплазму нейронів. Як відомо, результати різних досліджень показали, що гінкго білоба чинить комбіновану дію щодо одужання хворих з ІІ, а саме: вазопротекторну, нейропротекторну, стимуляцію проліферації та міграції клітин – попередників нейронів в ішемізовані ділянки. Але в межах цієї статті основний акцент буде зроблено на нейропротекторну дію та нормалізацію обміну в нейронах.

Конкретні молекулярні механізми одужання хворих після ІІ за допомогою препаратів гінкго білоба ще й досі вивчаються, тому нижче розглядатимуться можливі механізми проникнення екстрактів гінкго білоба в цитоплазму нейронів та їх міграція в інші нейрони.

## Рецепторопосередкований ендоцитоз як спосіб проникнення екстрактів гінкго білоба в цитоплазму нейронів

Транспорт різних речовин через мембрани клітин може здійснюватися різними шляхами залежно від самої речовини, її розмірів, молекулярної маси тощо. Отже, ендоцитоз може відбуватися через рецептори мембрани (наприкладі транспорту іонів кальцію в постсинаптичну щілину через канали рецепторів) та бути везикулярним. Везикулярний ендоцитоз буває клатринзалежним та клатриннезалежним (білок-транспортер клатрин може брати / не брати участь у транспорті везикули). Існують три механізми ендоцитозу [18]:

- піноцитоз (поглинання клітиною рідин та маленьких білкових молекул);
- фагоцитоз (поглинання великих структур, як-от залишки клітин, бактерії тощо);
- рецепторопосередкований ендоцитоз.

Нижче йтиметься про рецепторопосередкований ендоцитоз, оскільки він є тим селективним механізмом, завдяки якому відбувається проходження молекул екстрактів гінкго білоба. Варто зазначити, що гінкго білоба у формі фітосом за ефективністю проникнення має переваги перед препаратами гінкго білоба без фітосомної оболонки, оскільки сама фітосома побудована з ліпідів, які краще проходять крізь гематоенцефалічний бар'єр (у зв'язку з тим, що при високій селективності гематоенцефалічного бар'єра жиророзчинні структури проникають досить легко) [18].

Рецепторопосередкований ендоцитоз починається з накопичення вантажних рецепторів (англ. cargo receptors) у спеціальні регіони плазматичної мембрани – ліпідні плоти (англ. lipid rafts), на яких у великій кількості сконцентровані рецептори та білкові канали, що, у свою чергу, перетворюються на покриті ями (англ. coated pits). З внутрішнього боку тієї частини клітинної мембрани накопичується білок-транспортер – клатрин. Вантажні рецептори розпізнають та зв'язуються з молекулами фітосом, які контактують із клітинною мембраною та захоплюють її [29]. Питання щодо того, чи повністю фітосома поглинається клітиною або ліпіди фітосоми залишаються на мембрані з вивільненням речовин, залишається відкритим для досліджень.

Від цього моменту починається формування везикули, яка транспортуватиме речовини гінкго білоба безпосередньо в цитоплазму. Білок-транспортер

клатрин починає формувати клітку навколо везикули, яка створюється для полегшення формування самої везикули та забезпечення її транспорту в належні відділи клітини. Клатрин взаємодіє з вантажним рецептором за допомогою іншого протеїнового комплексу – адаптину, який частково бере участь як у транспорті, так і в підборі належних білкових молекул для транспорту. Механоензим динамін також бере участь у формуванні везикули. Як наслідок, утворюється везикула, що містить діючу речовину, захоплену білками-транспортерами та готову для транспорту (рис. 1).

Після формування везикули та приєднання до неї специфічного таргетного протеїну v-SNARE (який у подальшому бере участь у з'єднанні везикули з рецепторами ранньої ендосоми) везикула починає рухатися в напрямку ранньої ендосоми. У процесі руху клатринове покриття від'єднується від везикули за допомогою адаптину та транспортується до ендоплазматичної мембрани для подальшого формування везикул [18, 29]. Водночас молекули Rab-АТФази приєднуються до везикули. Процес приєднання везикули до ранньої ендосоми здійснюється за рахунок взаємодії Rab-АТФази зі зв'язувальним білком і в подальшому з рецептором на ньому та зв'язуванням специфічних таргетних протеїнів – v-SNARE та t-SNARE. Після цього мембрана везикули та мембрана ендосоми зливаються з вивільненнями активними речовинами гінкго білоба в ранню ендосому. Білки, які брали участь у транспорті та зв'язуванні везикули з ранньою ендосомою, повертаються до ендоплазматичної мембрани (окрім білка t-SNARE) (рис. 2).

## Механізми одужання хворих з ішемічним ураженням головного мозку за допомогою гінкго білоба

Відомо, що механізм одужання хворих з ІІ за рахунок вживання препарату гінкго білоба комплексний: гінкго білоба чинить як вазотропну, так і нейропротекторну дію. Як зазначалося вище, одним з основних патогенетичних механізмів некрозу нейронів за умов недостатнього або неіснуючого кровопостачання є депривація глюкози зі зменшенням АТФ, підвищенням концентрації лактату та пошкодженням мітохондріального апарату, що може з часом поширюватися на здорові клітини, які первинно не уразилися ішемією [20]. Завдяки вазотропній дії гінкго білоба сприяє кращому кровопостачанню неуражених клітин, за рахунок чого вони зберігаються. Також гінкго білоба сприяє кращому кровопостачанню ішемізованої ділянки, що дає можливість реалізації процесів нейрогенезу в ураженій ділянці.

Як зазначалося вище, гінкго білоба стимулює обмінні процеси в нейронах, що є однією з найважливіших ланок зберігання їх нормальної функції при лікуванні та реабілітації хворих з ІІ [4]. Нормальна робота нейронів забезпечується за допомогою механізмів синтезу в цитоплазмі речовин (білки для побудови нових структур або заміщення старих, нейромедіатори тощо) та їх транспорту в потрібні нейрони або

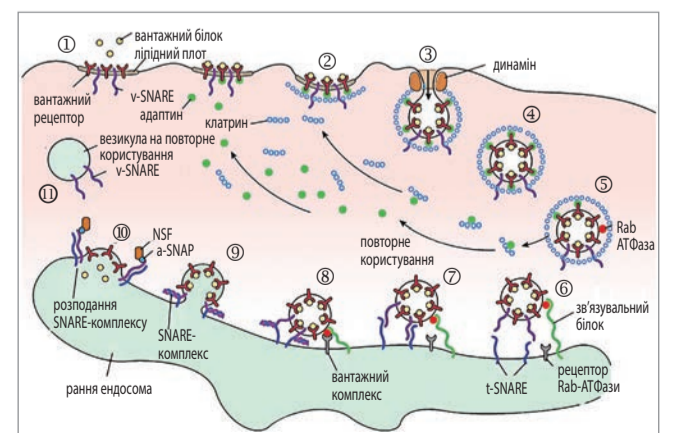


Рис. 2. Рецепторопосередкований ендоцитоз [18]

ділянки нейронів за допомогою екзоцитозу та аксонального транспорту. При ішемічних ураженнях головного мозку ці процеси порушуються в ішемізованих, а з часом і в прилеглих нейронах. Стимуляція цих процесів й робить гінкго білоба ефективним у лікуванні та реабілітації хворих з ІІ [39].

#### Стимуляція екзоцитозу та аксонального транспорту за допомогою речовин гінкго білоба

Після того, як речовини гінкго білоба потрапили шляхом ендоцитозу в цитоплазму нейрона, починається стимуляція обмінних процесів, у першу чергу це синтез нових білків.

Коли нові білки синтезувалися, вони інкапсулюються у везикули та проходять з жорсткої ендоплазматичної сітки в комплекс Гольджі для їх подальшого руху до ендоплазматичної мембрани. У комплексі Гольджі вони сортуються, мітяться та проходять посттрансляційні модифікації в олігосахаридних ланцюгах. Процеси сортування та мічення відбуваються у цис- і транс-відділі цистерн Гольджі. Рух білків з однієї цистерни Гольджі в іншу забезпечується везикулярним транспортом. Сформовані везикули проходять з одного відділу в інший шляхом, подібним до ендо- та екзоцитозу, за допомогою протеїнів COP (coat protein), а саме COP1 та COPII [28]. Ці протеїни, так само як і клатрин, накопичуються навколо везикули та транспортують її в наступний відділ комплексу Гольджі [28].

Після того, як везикула з потрібною речовиною виходить з комплексу Гольджі, починається її рух до клітинної мембрани для вивільнення з клітини

шляхом кальційнезалежного конститутивного екзоцитозу. Везикула транспортується білками до внутрішнього боку цитоплазматичної мембрани (по ходу мікротрубочок цитоскелета) [12]. Там вона, ще не контактуючи із цитоплазматичною мембраною, утримується слабкими міжбілковими зв'язками, після чого формується SNARE-комплекс між білками v-SNARE та t-SNARE, і везикула контактує з клітинною мембраною. На цьому етапі за допомогою процесів молекулярних перестановок та АТФ-залежних модифікацій білків та ліпідів мембрана везикули зливається із цитоплазматичною мембраною, і білки везикули виходять із клітини в міжклітинний простір або кров'яне русло [10]. Звідти вони під час вільного руху по току крові або в міжклітинному просторі захоплюються рецепторами на поверхні інших нейронів та проникають до них шляхом рецепторопосередкованого ендоцитозу або пасивної дифузії (залежно від речовини) (рис. 3).

Речовини гінкго білоба також стимулюють аксональний транспорт (різних білків або інших поживних речовин до нейронів, медіаторів та структурних білків до синапсів тощо) у потрібні структури нервової клітини (нейромедіатори, білки для побудови нових шипів тощо) (рис. 4). Таким чином, забезпечується гомеостаз нейронів, їхня нормальна функція, що є дуже важливим на етапах лікування та реабілітації хворих з ІІ [17].

#### Висновки

Проблема ІІ залишається актуальною для людства, оскільки є однією з основних причин інвалідизації та смертності населення світу. Основними завданнями при лікуванні та реабілітації хворих з ІІ є усунення ішемії, збереження нейронів, які не загинули внаслідок патологічного процесу, та запобігання розповсюдженню патологічного вогнища.

Гінкго білоба є ефективним засобом для лікування та реабілітації хворих з ІІ, позаяк чинить комбіновану дію, а саме: покращує кровообіг в нервових клітинах, що обумовлює достатнє постачання кисню та поживних речовин для їх нормального функціонування, та стимулює обмін речовин у нейронах.

Препарати гінкго білоба у формі фітосом є ефективнішими за нефітосомальну форму, оскільки не руйнуються травними ферментами, завдяки чому краще проходять в кров'яне русло та крізь гематоенцефалічний бар'єр, можуть прикріплюватися до клітинної стінки для проникнення в клітину шляхом рецепторопосередкованого ендоцитозу.

Гінкго білоба стимулює метаболізм у нейронах через поліпшення синтезу білків та їх перенесення шляхом екзоцитозу та аксонального транспорту, що обумовлює краще функціонування нервової системи та зберігає нейрони, які первинно не уразилися ІІ.

Список літератури знаходиться в редакції.

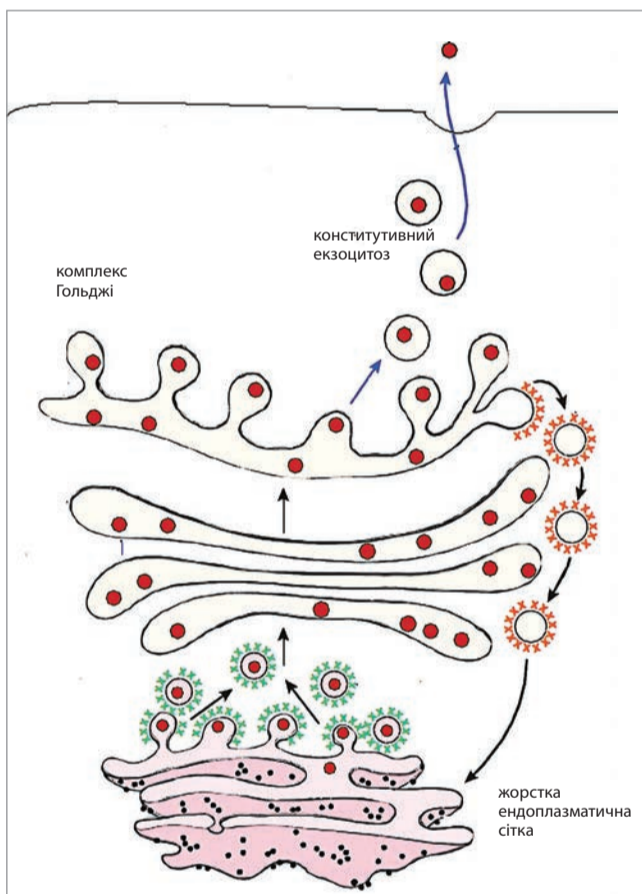


Рис. 3. Екзоцитоз

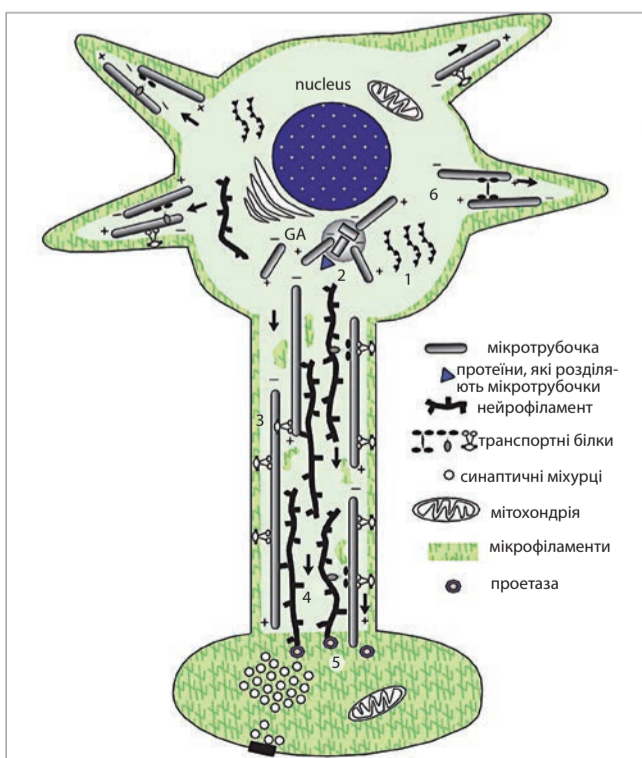


Рис. 4. Аксональний транспорт [17]

# Гілоба®

## Фітосоми

еквівалентні гінкго білоба екстракту 40 мг



# ОБЕРИ ПЕРЕВАГИ ФІТОСОМ!

Дана інформація призначена для працівників охорони здоров'я  
Перед призначенням препарату обов'язково ознайомтеся з інструкцією

РП № UA/3693/01/01 від 21.09.2016 р.,  
відпускається без рецепту

MEGA  
We care