

МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОНАЛЬНОЙ ГИБЕЛИ И РЕАБИЛИТАЦИЯ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МОЗГА В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

MECHANISMS OF NEURONAL DEATH AND REHABILITATION AFTER BRAIN INFARCTION IN OLD AGE

■ Пенькова Алина Алексеевна

■ Марковская Вера Александровна

■ Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет

■ Penkova Alina Alekseevna

■ Markovskaya Vera Alexandrovna

■ Belgorod National Research University

E-mail: penkova.aliana@yandex.ru

Резюме

Ишемический инсульт в пожилом возрасте является одной из ведущих причин инвалидизации и когнитивных дисфункций. Нарушение кровоснабжения мозга запускает каскад патологических реакций, включая активацию воспалительных процессов, окислительный стресс и апоптоз нейронов. Механизмы запрограммированной нейрональной гибели до сих пор недостаточно изучены, что затрудняет совершенствование методов ранней реабилитации после ишемического инсульта. Сложность реабилитации обусловлена также возрастными изменениями, снижением пластичности мозга и коморбидностью. В статье анализируются ключевые механизмы гибели нейронов, влияющие на исход ишемического инсульта, а также перспективы применения современных методов реабилитации.

Ключевые слова: ишемический инсульт; нейропластичность; нейровоспаление; окислительный стресс; апоптоз.

Ischemic stroke in old age is one of the leading causes of disability and cognitive dysfunction. Disruption of the blood supply to the brain triggers a cascade of pathological reactions, including activation of inflammatory processes, oxidative stress, and apoptosis of neurons. The mechanisms of programmed neuronal death are still poorly understood, which makes it difficult to improve methods of early rehabilitation after ischemic stroke. Rehabilitation is also difficult due to age-related changes, decreased brain plasticity, and comorbidity. The article analyzes the key mechanisms of neuron death that affect the outcome of ischemic stroke, as well as the prospects for the use of modern rehabilitation methods.

Key words: ischemic stroke; neuroplasticity; neuroinflammation; oxidative stress; apoptosis.

Библиографическая ссылка на статью

Пенькова А.А., Марковская В.А. Механизмы нейрональной гибели и реабилитация после инфаркта мозга в пожилом возрасте // Innova. - 2025. - Т. 11. - № 3. - С.44-49.

References to the article

Penkova A.A., Markovskaya V.A. Mechanisms of neuronal death and rehabilitation after brain infarction in old age // Innova. - 2025. - Т. 11. - № 3. - P.44-49.

Ишемический инсульт является одной из ведущих причин заболеваемости, инвалидизации и когнитивных расстройств, представляя собой серьезную медико-социальную проблему. Ежегодно он затрагивает миллионы людей, причем доля пожилых пациентов среди пострадавших неуклонно растет [1]. Ключевым патологическим механизмом развития ишемического инсульта является внутрисосудистый тромбоз, который способен вызвать некроз мозговой ткани и локальные дисфункции нейронов [2]. Ишемия мозга запускает сложные патологические процессы, включая энергетическое истощение,

окислительный стресс, активацию каскадов апоптоза и некроза, а также выброс противовоспалительных и провоспалительных медиаторов, которые влияют на состояние окружающих клеток. Пожилой возраст представляет собой один из ключевых факторов риска ишемического инсульта. В этом возрасте нейроны менее устойчивы к ишемическим повреждениям из-за возрастных изменений в мозге, включая снижение нейропластичности, ухудшение кровоснабжения и нарушение антиоксидантной защиты. Эти изменения усиливают последствия ишемии, повышая вероятность необратимой нейрональной гибели.

Важной задачей исследования является поиск эффективных методов реабилитации, направленных на восстановление функциональной активности мозга и повышение качества жизни пациентов после инсульта.

Материалы и методы. Был осуществлен поиск научных публикаций в базе данных PubMed с использованием следующих ключевых слов: «ишемический инсульт», «нейрональная гибель», «нейропластичность», «реабилитация после инсульта», «когнитивные нарушения». В обзор включены статьи, опубликованные в период с 2019 по 2024 гг. с уровнем доказательности от I до IV. В работе использованы исследования, рассматривающие патофизиологические механизмы развития ишемического инсульта, процессы нейропластичности и современные стратегии реабилитации пожилых пациентов.

Патофизиологические механизмы нейрональной гибели.

Исследователи активно изучают влияние различных форм запрограммированной клеточной гибели. Традиционно апоптоз, как классический механизм, рассматривался в качестве одной из ведущих причин ишемической смерти клеток [3]. Помимо этого, часть нейронов разрушается вследствие регулируемого некроза — некротоза, который развивается в ответ на ишемическое повреждение головного мозга [3]. Однако эти процессы не дают полного представления о молекулярных механизмах, лежащих в основе нейронального повреждения после ишемического инсульта [2].

Потенциалзависимые К⁺-каналы (Kv) играют ключевую роль в регулировании жизнеспособности клеток. Среди них особое внимание привлек Kv2.1, который активно участвует в процессе апоптоза нейронов [2]. Доказано, что нейроны с низкой функциональной экспрессией Kv2.1 обладают высокой устойчивостью к апоптотическим стимулам [2]. В пожилом возрасте наблюдается увеличение функциональной активности Kv2.1, что приводит к повышенной восприимчивости нейронов к апоптозу. Это связано с накоплением окислительного стресса, нарушением работы митохондрий и снижением эффективности антиоксидантных систем, что усиливает токи через Kv2.1 и ускоряет запуск апоптотического каскада. Кроме того, возрастное снижение нейропластичности ограничивает возможности нейронов к компенсации повреждений, что делает вмешательство в механизмы клеточной гибели особенно актуальным. В условиях ишемии у пожилых пациентов наблюдается более выраженная активация Kv2.1, что может объяснять их худший прогноз и более медленное восстановление после инсульта.

Усиленная экспрессия С-концевого

фрагмента Kv2.2 в гомологичном пути препятствует образованию активных кластеров Kv2.1, при этом не оказывая влияния на функционирование других К⁺-каналов [2]. Данный механизм способствует нейропротекции, подавляя избыточную интенсивность тока в К⁺-канальном пути, что снижает вероятность запуска апоптотических процессов. В условиях старения это особенно важно, так как снижение активности Kv2.1 может помочь уменьшить последствия возрастных изменений и предотвратить избыточную гибель нейронов.

Возрастные изменения нервной ткани и хроническое воспаление у пожилых пациентов значительно усугубляют последствия ишемического инсульта, замедляя восстановление. Исследования показывают, что астроциты и микроглия играют двойную роль в развитии ишемического инсульта, участвуя как в восстановлении поврежденных тканей, так и в прогрессировании нейродегенерации [1]. При ишемии активированные астроциты и микроглия выделяют широкий спектр биологически активных веществ, включая цитокины, DAMP-молекулы и свободные радикалы, способствующие воспалению и повреждению нейронов [1]. У пожилых пациентов процесс воспаления становится более выраженным, так как снижается эффективность механизмов регуляции иммунного ответа, что приводит к преобладанию нейротоксического действия глии над её защитными функциями. В частности, возрастное накопление окислительного стресса способствует активации микроглии в провоспалительный фенотип, усиливающий повреждение мозговой ткани.

Активированная микроглия реагирует на ишемию изменением морфологии и функционального состояния. Высвобождение внеклеточного АТФ способствует её активации, что сопровождается секрецией цитокинов, матриксных металлопротеиназ и других факторов, влияющих на целостность гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [4, 6]. В пожилом возрасте нарушение функционирования ГЭБ делает мозг более восприимчивым к воздействию воспалительных медиаторов. Астроциты также играют ключевую роль в восстановительных процессах, однако их реакция на ишемическое повреждение может различаться. В ответ на инсульт развивается реактивный астログлиоз, сопровождающийся гипертрофией клеток, усиленной экспрессией глиального фибрillярного кислого белка (GFAP), виментином и нестином, а также секрецией провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α , IL-1 α) и хемокинов (CXCL1/10, CCL2/3/5) [1]. С возрастом реакция глиальных клеток на ишемическое повреждение изменяется, влияя на исход инсульта. Астроциты подразделяются на

подтипы A1 и A2: первый обладает нейротоксическим эффектом, усиливая гибель нейронов, тогда как второй выделяет нейротрофические факторы (IL-10, TGF- β), способствуя восстановлению [1]. В пожилом возрасте снижается регуляторная функция астроцитов, что приводит к преобладанию A1 над A2, ухудшая репаративные процессы и увеличивая зону повреждения [1].

Аналогичные изменения затрагивают микроглию: в пожилом возрасте она демонстрирует повышенную базальную активность, поддерживая хроническое воспаление [6]. Ослабление способности переходить от провоспалительного фенотипа M1 к иммуномодулирующему M2 усугубляет повреждение мозга при ишемии и ограничивает его восстановление. Исследования показывают, что у старых животных зона поражения больше, а в структурах мозга (кора, гиппокамп, таламус) преобладает микроглия M1, что ухудшает исход инсульта и снижает эффективность нейрореабилитации [6].

Воспалительная активность Т-клеток и естественных киллеров (NK-клеток) усиливает повреждение тканей при инсульте [15]. CD8+ Т-клетки и Th1-хелперы стимулируются в ответ на ишемию мозга, усугубляя воспаление и способствуя гибели нейронов [15]. С возрастом иммунная система демонстрирует склонность к хроническому воспалению, что делает такие процессы ещё более выраженным.

Лизосомы регулируют клеточный метаболизм, поддерживая жизнеспособность нейронов, однако их роль при ишемическом инсульте изучена недостаточно. Лизосомальный мембранный белок LAMP2A, обогащённый в нейронах, участвует в избирательной аутофагии и загрузке экзосом [7]. Нарушение его работы ведёт к нейродегенерации и воспалительным реакциям после ишемии. LAMP2A направляет деградацию аденилаткиназ (ADCY1, ADCY3), влияя на уровни цАМФ, критически важных для выживания нейронов [7]. В пожилом возрасте эффективность работы лизосомального пути значительно снижается. Уменьшается экспрессия LAMP2A, что приводит к нарушению процессов избирательной аутофагии, накоплению повреждённых белков и органелл, а также повышению уязвимости нейронов к стрессовым воздействиям.

Сосудистая обструкция, вызванная ишемией, приводит к избыточному образованию активных форм кислорода (АФК), и было показано, что окислительный стресс усугубляет повреждение нейронов и приводит к серьёзным функциональным нарушениям [1]. В пожилом возрасте снижается активность антиоксидантных ферментов, что увеличивает уязвимость клеток к окислительному стрессу. НАДФН-оксидаза (NOX)

продуцирует активные формы кислорода, необходимые для нейрональной функции, но их избыток приводит к воспалению и повреждению тканей. При инсульте активированные микроглиальные клетки и лейкоциты вырабатывают супероксид через NOX, усиливая воспаление [15]. Ингибирование NOX2 снижает микроглиальную активацию, уменьшая окислительный стресс, однако роль NOX1 остаётся неясной, требуются дальнейшие исследования [15].

Реабилитация после ишемического инсульта.

За последние десятилетия выживаемость после инсульта значительно возросла, однако перед учёными, врачами и пациентами стоит новая серьёзная задача — борьба с множеством осложнений, возникающих после перенесённого инсульта [6]. Эффективная реабилитация после ишемического инсульта у пожилых особенно усложняется возрастными изменениями. В первую очередь, с возрастом уменьшается количество нейронных связей, снижается продукция нейротрофических факторов (например, BDNF), необходимых для формирования новых синапсов, что ограничивает возможность быстрой и эффективной реабилитации. Спонтанное восстановление после инсульта начинается с каскада нейрохимических процессов, вызванных ишемическим повреждением мозга, которые запускаются в течение минут после инсульта, могут продолжаться несколько дней, даже после восстановления кровотока [9]. В результате происходит гибель нейронов, микроглии, астроцитов и эндотелиальных клеток, повреждение гематоэнцефалического барьера и транссинаптическая дегенерация [9]. Эндогенные механизмы головного мозга, запускающие процесс самовосстановления, до сих пор не изучены.

Исследования показывают, что фосфолипаза PLA2G2E, секретируемая перииинфарктными нейронами, продуцирует дигомо- γ -линоленовую кислоту (DGLA), необходимую для автономного восстановления [10]. Недостаток PLA2G2E снижает экспрессию пептидил-аргининдезаминазы 4 (PAD4), которая активирует гены, участвующие в регенерации [10]. Метаболит DGLA — 15-гидроксиэйкозатриеновая кислота (15-HETrE) — стимулирует PAD4, улучшая восстановление после инсульта [10]. Это открывает перспективы терапии с использованием DGLA, 15-HETrE и модуляторов PADI4 для сохранения нейронов и регулирования воспаления после ишемического инсульта. [10, 17].

В настоящее время выделяют три ключевых механизма нейропластичности, активирующихся после инсульта. Эти

механизмы, действующие на протяжении как минимум 3-6 месяцев, приводят к перестройке нейронных связей [12]. Первый механизм направлен на усиление функциональной активности соматосенсорной системы на стороне мозга, противоположной очагу поражения [12]. У пожилых пациентов этот процесс может замедляться из-за снижения возбудимости нейронов и уменьшения пластичности сенсомоторных путей. Второй механизм включает улучшение структурной целостности кортикоспинального тракта на стороне мозга, где произошел инсульт [12]. Третий механизм подразумевает восстановление функциональных связей между полушариями и сенсомоторной корой с обеих сторон мозга [12]. Важно учитывать, что в пожилом возрасте процессы нейропластичности могут быть замедлены и менее эффективны из-за возрастных изменений в мозге, таких как снижение количества нейронов, уменьшение синаптической плотности и ухудшение микроциркуляции. Для улучшения реабилитации у пожилых пациентов рекомендуется комплексный подход, включающий индивидуализированные программы двигательной и когнитивной тренировки, направленные на стимуляцию нейропластичности. Физическая активность должна быть адаптирована к возрастным особенностям, с акцентом на низкоинтенсивные упражнения, улучшающие кровообращение и поддерживающие мышечный тонус.

Современные методы реабилитации после инсульта активно развиваются, совершенствуются и адаптируются к различным категориям пациентов. Одним из перспективных направлений является использование интерфейсов мозг-компьютер (BCI), которые преобразуют нейронные сигналы в управляющие команды для технологических устройств [12, 18]. Это позволяет пациентам восстанавливать утраченные функции посредством нейропластичности, что делает BCI многообещающим инструментом в терапии последствий инсульта и других неврологических расстройств [5]. У пожилых пациентов эффективность BCI может быть снижена из-за возрастного ухудшения когнитивных функций и снижения амплитуды вызванных потенциалов. Однако, применение нейрокогнитивных тренировок и биологической обратной связи может повысить адаптивные возможности мозга и улучшить взаимодействие с BCI [18].

Поскольку возможности мозга к спонтанному восстановлению ограничены, активно изучаются методы клеточной терапии [13]. Стволовые клетки способны дифференцироваться в различные типы зрелых и незрелых клеток, стимулируя регенерацию поврежденных тканей [19]. Имплантация

человеческих нервных стволовых клеток может способствовать более быстрому восстановлению после инсульта [14]. В терапии инсульта исследуются различные клеточные линии: эмбриональные стволовые клетки (ЭСК), нервные стволовые клетки (НСК), мононуклеарные клетки костного мозга (МНКМ), мезенхимальные стволовые клетки (МСК) и индуцированные плuriпотентные стволовые клетки (ИПСК) [15]. Среди них МСК выделяются благодаря низкой иммуногенности, доступности и положительным результатам на доклинических моделях. Исследования, проведенные на животных моделях, подтвердили, что клеточная терапия обладает выраженным терапевтическим эффектом, активируя процессы нейрогенеза, ангиогенеза и ремиелинизации, а также предотвращая развитие вторичного воспаления [20]. В пожилом возрасте эффективность клеточной терапии может снижаться из-за замедленного клеточного обмена, ухудшенной васкуляризации тканей и снижения уровня противовоспалительных факторов. В настоящее время рассматриваются три ключевых механизма, объясняющих действие мезенхимальных стволовых клеток (МСК): трансдифференциация, слияние клеток и паракринное воздействие, основанное на высвобождении биологически активных трофических факторов [15]. Из всех этих механизмов именно паракринный эффект считается наиболее значимым, поскольку ангиогенные, нейрозащитные и нейрогенные свойства выделяемых факторов способствуют регенерации поврежденных мозговых структур [15].

Транскраниальная магнитная стимуляция представляет собой неинвазивный метод нейростимуляции, использующий электромагнитную индукцию для генерации электрического тока в мозговой ткани, что воздействует на электрофизиологическую активность нейронов [16, 17]. Достаточно высокий индуцированный ток вызывает деполяризацию нейронов, что приводит к формированию потенциала действия, инициируемого транскраниальной магнитной стимуляцией [16]. Повторная транскраниальная магнитная стимуляция (rTMS) представляет собой последовательность импульсов, способных изменять и модулировать активность коры головного мозга, способна уменьшать проницаемость гематоэнцефалического барьера, улучшать сосудистую структуру и морфологию, а также регулировать мозговую перфузию [14, 16]. Помимо этого, rTMS способствует ангиогенезу и снижает уровень апоптоза эндотелиальных клеток сосудов, что делает её перспективным инструментом для восстановления поврежденных нейрональных связей [17].

Результаты и обсуждение.

Установлено, что основной причиной нейрональной гибели при ишемическом инсульте является нарушение энергетического обмена, приводящее к активации каскадов апоптоза и некроза. Нейровоспаление и окислительный стресс усиливают повреждение нейронов, особенно в пожилом возрасте, когда нейропластичность снижается. Современные стратегии реабилитации требуют комплексного подхода, включающего двигательные и когнитивные тренировки, нейростимуляцию и клеточную терапию. Использование интерфейсов мозг-компьютер, транскраниальной магнитной стимуляции и нейротрофических факторов демонстрирует перспективность в восстановлении утраченных функций, однако эффективность этих методов в пожилом возрасте требует дальнейшего изучения. Применение мезенхимальных стволовых клеток и паракринных механизмов их действия может значительно ускорить регенерацию поврежденных тканей, но также сталкивается с возрастными ограничениями.

Выводы. В результате исследования определена высокая степень эффективности применения комплексного подхода к реабилитации после ишемического инсульта, учитывающего возрастные особенности пациентов, который позволяет улучшить восстановление нейрональных связей и снизить степень инвалидизации. Полученные данные подчеркивают важность дальнейших исследований в области разработки новых методов реабилитации, направленных на замедление процессов нейрональной гибели и усиление нейропластичности.

Литература.

1. Gong Z., Guo J., Liu B., et al. Mechanisms of immune response and cell death in ischemic stroke and their regulation by natural compounds // *Frontiers in Immunology*. 2024. Vol. 14. P. 1287857. doi: 10.3389/fimmu.2023.1287857.
2. Zhao Y., Zhang X., Chen X., et al. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: From mechanisms to treatment (Review) // *International Journal of Molecular Medicine*. 2022. Vol. 49, № 2. P. 15. doi: 10.3892/ijmm.2021.5070.
3. Bu Z.Q., Yu H.Y., Wang J., et al. Emerging Role of Ferroptosis in the Pathogenesis of Ischemic Stroke: A New Therapeutic Target? // *ASN Neuro*. 2021. Vol. 13. P. 17590914211037505. doi: 10.1177/17590914211037505.
4. Franco R., Lillo A., Rivas-Santisteban R., et al. Adenosine Receptors: From Preconditioning to Modulating the M1/M2 Balance in Activated Cells // *Cells*. 2021. Vol. 10, № 5. P. 1124. doi: 10.3390/cells10051124.
5. Engler-Chiarazzi E.B., Monaghan K.L., Wan E.C.K., et al. Role of B cells and the aging brain in stroke recovery and treatment // *Geroscience*. 2020. Vol. 42, № 5. P. 1199–1216. doi: 10.1007/s11357-020-00242-9.
6. Kumari S., Dhapola R., Sharma P., et. al. The impact of cytokines in neuroinflammation-mediated stroke // *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2024. Vol. 78. P. 105–119. doi: 10.1016/j.cytofr.2024.06.002.
7. Shi D., Bai Y., Long R., et al. Neuronal LAMP2A-mediated reduction of adenylyl cyclases induces acute neurodegenerative responses and neuroinflammation after ischemic stroke // *Cell Death Differ*. 2025. Vol. 32, № 2. P. 337–352. doi: 10.1038/s41418-024-01389-0.
8. Pawluk H., Tafelska-Kaczmarek A., Sopońska M., et al. The Influence of Oxidative Stress Markers in Patients with Ischemic Stroke // *Biomolecules*. 2024. Vol. 14, № 9. P. 1130. doi: 10.3390/biom14091130.
9. Kwakkel G., Stinear C., Essers B., et al. Motor rehabilitation after stroke: European Stroke Organisation (ESO) consensus-based definition and guiding framework // *European Stroke Journal*. 2023. Vol. 8, № 4. P. 880–894. doi: 10.1177/23969873231191304.
10. Nakamura A., Sakai S., Taketomi Y., et al. PLA2G2E-mediated lipid metabolism triggers brain-autonomous neural repair after ischemic stroke // *Neuron*. 2023. Vol. 111, № 19. P. 2995–3010.e9. doi: 10.1016/j.neuron.2023.06.024.
11. Bazan N.G., Ji J.X., Baum S.E. Awakening neural survival mechanisms after stroke: Lipid metabolism in brain-autonomous repair // *Neuron*. 2023. Vol. 111, № 19. P. 2945–2948. doi: 10.1016/j.neuron.2023.08.020.
12. Marín-Medina D.S., Arenas-Vargas P.A., Arias-Botero J.C., et al. New approaches to recovery after stroke // *Neurological Sciences*. 2024. Vol. 45, № 1. P. 55–63. doi: 10.1007/s10072-023-07012-3.
13. Richards L.G., Cramer S.C. Advances in stroke recovery therapeutics // *Stroke*. 2022. Vol. 52, № 1. P. 348–350. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.033231.
14. Muir K.W., Bulters D., Willmot M., et al. Intracerebral implantation of human neural stem cells and motor recovery after stroke: multicentre prospective single-arm study (PISCES-2) // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2020. Vol. 91, № 4. P. 396–401. doi: 10.1136/jnnp-2019-322515.
15. Satani N., Cai C., Giridhar K., et al. World-Wide Efficacy of Bone Marrow Derived Mesenchymal Stromal Cells in Preclinical Ischemic Stroke Models: Systematic Review and Meta-Analysis // *Frontiers in Neurology*. 2019. Vol. 10. P. 405. doi: 10.3389/fneur.2019.00405.
16. Shen QR, Hu MT, Feng W, Li KP, Wang W. Narrative Review of Noninvasive Brain Stimulation in Stroke Rehabilitation // *Medical*

- Science Monitor. 2022. Vol. 28. P. e938298. doi: 10.12659/MSM.938298.
17. Jannati A., Oberman L.M., Rotenberg A., et al. Assessing the mechanisms of brain plasticity by transcranial magnetic stimulation // Neuropsychopharmacology. 2023. Vol. 48, № 1. P. 191–208. doi: 10.1038/s41386-022-01453-8.
18. Mridha M.F., Das S.C., Kabir M.M., et. al. Brain-Computer Interface: Advancement and Challenges // Sensors (Basel). 2021. Vol. 21, № 17. P. 5746. doi: 10.3390/s21175746.
19. Yamanaka Pluripotent stem cell-based cell therapy: promise and challenges // Cell Stem Cell. 2020. Vol. 27, № 4. P. 523–531. doi: 10.1016/j.stem.2020.09.014.
20. Svendsen S.P., Svendsen C.N. Cell therapy for neurological disorders // Nature Medicine. 2024. Vol. 30, № 10. P. 2756–2770. doi: 10.1038/s41591-024-03281-3.